

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-247569

(P2001-247569A)

(43) 公開日 平成13年9月11日 (2001.9.11)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード*(参考)
C 0 7 D 417/04		C 0 7 D 417/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
31/4184		31/4184	
31/4196		31/4196	
31/428		31/428	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-236882 (P2000-236882)	(71) 出願人	000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
(22) 出願日	平成12年8月4日 (2000.8.4)	(72) 発明者	加藤 晋 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平11-228938	(72) 発明者	上野 弘資 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(32) 優先日	平成11年8月12日 (1999.8.12)	(74) 代理人	100077012 弁理士 岩谷 龍
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平11-375867		
(32) 優先日	平成11年12月28日 (1999.12.28)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

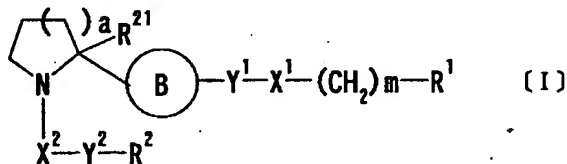
(54) 【発明の名称】 ピロリジン誘導体又はピペリジン誘導体及びその医薬用途

(57) 【要約】

【課題】 神経突起伸長作用を有し、血中安定性に優れ、経口投与可能な新規化合物を提供する。 \*

\* 【解決手段】 一般式 (I)

【化187】



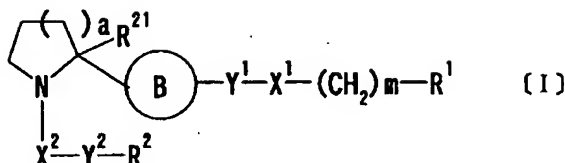
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよい複素環基、R<sup>2</sup>は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよい複素環基であるピロリジ

ン誘導体又はピペリジン誘導体、及びそれら化合物を含有してなる医薬組成物、特に神経突起伸長剤。

【効果】 神経損傷や神経変性を伴う疾患の予防又は/及び治療に有用である。

\* 【化1】

\*



※表し； $R^{2'}$  は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表

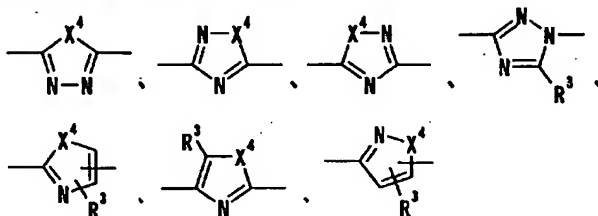
10 し； $X^1$  は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、  
 $-SO_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CO-$ 、  
 $-COO-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、  
 $-NR^{10}CO-$ 、 $-NR^{11}CONR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、  
 $-SO_2NR^{10}-$  又は $-CR^{10}R^{11}-$  [ $R^{10}$ は水素原子又は $-(CH_2)_n-R^{12}$  ( $R^{12}$ は  
 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-12}$ アリール基又は酸素原  
子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃  
至3個環内に含む5員乃至6員の複素環基（これら $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-12}$ アリール基及び複素環基

20 は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アル  
キル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボ  
ニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコ  
キシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルス  
ルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アミ  
ノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ  
基、環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{1-6}$   
アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メル  
カプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$   
アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アル  
キルアミノカルボニル基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ

30 カルボニル基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換さ  
れてもよい。)を表し； $n$ は1乃至4の整数を表す。)を  
表し； $R^{11}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表  
す。)を表し； $Y^1$ はアリーレン、ヘテロアリーレン又は  
 $-(CH_2)_p-$  ( $p$ は0又は1乃至4の整数を表  
す。)を表し； $X^2$ は $-SO_2-$ 、 $-COCO-$ 、  
 $-COO-$ 、 $-C(=X^3)-$  又は $-C(=X^3)NR^{14}-$  ( $X^3$ は酸素原子又は硫黄原子を表し； $R^{14}$ は  
水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)を表し； $Y^2$ は

40  $-(CH_2)_r-$  ( $r$ は0又は1乃至3の整数を表す。)を  
表し； $a$ は1又は2を表し； $m$ は0又は1乃至4の整数を表し；環Bは

【化2】

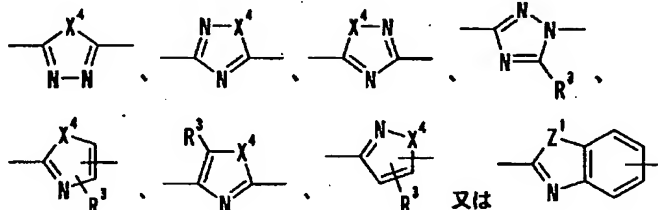


{R'は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し; X'は酸素原子、硫黄原子又は-NR'- (R'は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。)を表す。}又は縮合ヘテロ複素環(該縮合ヘテロ複素環はC<sub>1-6</sub>アルキル基及び/又は-Y'<sup>1</sup>-X'<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>(X'<sup>1</sup>はX'と同義であり; Y'<sup>1</sup>はY'と同義であり; R<sup>1</sup>, mはそれぞれ前記と同義である。但し、Y'<sup>1</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-

\*であってpが0の時は、X'<sup>1</sup>は単結合、-CH=CH-、-CO-、-CONR<sup>10</sup>-又は-CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>-を表す。)で置換されてもよい。)を表す。]で示される化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項2】 環Bが

【化3】

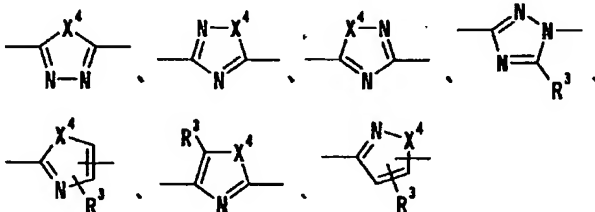


(Z<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、-NR'- (R'は前記と同義である)又は-N[-Y'<sup>1</sup>-X'<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>]- (X'<sup>1</sup>, Y'<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, mはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>3</sup>及びX'は前記と同義である。)である請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項3】 環Bが縮合ヘテロ複素環(該縮合ヘテロ複素環はC<sub>1-6</sub>アルキル基及び/又は-Y'<sup>1</sup>-X'<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>(X'<sup>1</sup>, Y'<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, mはそれぞれ前記と同義である。)で置換されてもよい。)である請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項4】 環Bが

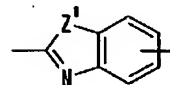
【化4】



(R<sup>3</sup>, X'はそれぞれ前記と同義である。)である請求項5に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項7】 R<sup>1</sup>がC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-12</sub>アリール基又は酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の複素環基(これらC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-12</sub>アリール基及び複素環基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ

※



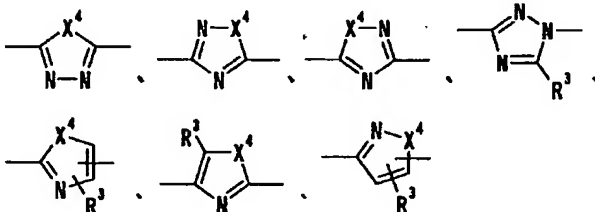
(Z<sup>1</sup>は前記と同義である。)である請求項3に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

20

【請求項5】 X<sup>1</sup>が-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CO-、-NR<sup>11</sup>CONR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-又は-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>- (R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>はそれぞれ前記と同義である。)である請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項6】 環Bが

【化5】



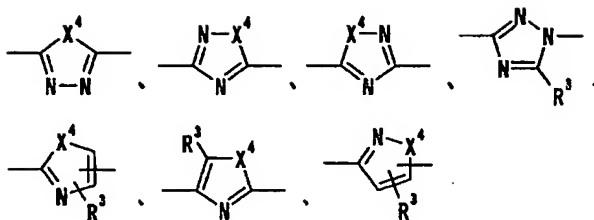
C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、環状アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基及びジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)であり、Y<sup>1</sup>がアリーレン又はヘテロアリーレンである請求項1に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項8】 環Bが

【化6】

5

6



( $R^3$ 、 $X^4$ はそれぞれ前記と同義である。)である請求項7に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

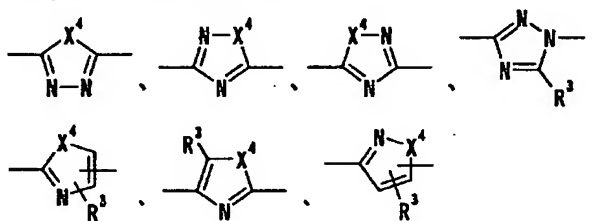
【請求項9】  $R^3$ がフェニル基で置換されたアルキル基であるか、 $R^3$ が $C_{1-6}$ アルカノイル基で置換されたアリール基であるか、又は $R^3$ が $C_{1-6}$ アルキル基であり且\*

\*つ $X^4$ が $-C(=X^3)N(-C_{1-6}$ アルキル基)- ( $X^3$ は前記と同義である。)である請求項1に記載の化合物、

10 それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項10】 環Bが

【化7】



( $R^3$ 、 $X^4$ はそれぞれ前記と同義である。)である請求項9に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項11】 請求項1乃至10のいずれか1項に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物。

【請求項12】 請求項1乃至9のいずれか1項に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる神経突起伸長剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、神経突起伸長作用を有する新規化合物、及びそれら化合物を含有してなる神経突起伸長剤として有用な医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、多くの種類の神経栄養因子が同定されている。これら神経栄養因子のうち一つ又はいくつかのものが特異的に一定の時期に特定の神経細胞に対して作用し、分化が誘導され神経機能が維持されると考えられている。幼若神経芽細胞から成熟し、神経細胞へと分化していく際にも、神経栄養因子の供給を受けることのできた細胞のみがアポトーシスを免れ、生き永らえると考えられている。成熟した神経細胞が何らかのダメージを受けた時も、いくつかの神経栄養因子の合成が促進され、障害を緩和しようと働く。

【0003】神経栄養因子の代表的なものが神経成長因子(NGF)である。NGFは交感神経、神経冠由来知覚神経に作用する物質として発見された、アミノ酸11

8個からなるポリペプチド鎖が2個非共有結合した分子量約26000のタンパク質である。NGFには神経系の形態形成時に見られる自然に起こる細胞死を抑制する作用がある。個体発生過程において細胞は軸索の投射が完了するとその部位で神経栄養因子を争奪し、確保できた神経細胞のみが生き残り、確保できなかった神経細胞は細胞内に誘導される致死タンパク質によって速やかに死んでいく。さらに、NGFを脳室に注入すると老化による神経機能の障害が防止されることや海馬采の切断によるコリン作動性神経系の機能低下が抑制されること

【Proc. Natl. Acad. Sci., 83, 9231-9235 (1986)】が報告されている。

【0004】また、脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)【Nature, 341, 149-151 (1990)】、ニューロトロフィン-3(NT-3)【Science, 247, 1446-1451 (1990)】、ニューロトロフィン-4/5(NT-4/5)【Neuron, 6, 845-858 (1991)】、ニューロトロフィン-6(NT-6)【Nature, 372, 266-269 (1994)】等のNGFの構造類似因子が次々に同定された。これらはニューロトロフィンファミリーと呼ばれている。BDNFはドーパミン作動性神経系での神経障害に予防効果があること【J. Neurochem., 59, 99-106(1992)】、NT-3はノルアドレナリン作動性神経系の障害予防に効果があること【Nature, 367, 368-371 (1994)】などが報告されている。ニューロトロフィンファミリーは各々少しずつ異なった作用スペクトルを持ち、神経損傷に対して重要な働きをしている。

【0005】NGF、BDNF、NT-3及びNT-4/5遺伝子のノックアウトマウスが作製され、神経栄養



因子の役割が解析された。それによれば、NGFが欠損すると痛覚刺激に対する応答性が低くなり、生後1～4週間で死亡した〔Cell, 76, 1001-1011 (1994)〕。BDNFが欠損すると成長できずに大半が2日以内に死亡した〔Nature, 368, 147-150 (1994)、Cell, 76, 989-999 (1994)〕。NT-3が欠損すると、哺乳できず、大半が1日以内に死亡した〔Nature, 369, 658-661 (1994)〕。これらはいずれも寿命が短く、それぞれの作用部位である末梢の交感神経、知覚神経に特有の脱落が起こることが示された。従って、これらの因子が末梢神経において、分担して特定の神経に作用していることが示された。

【0006】神経栄養因子は脳の神経障害から細胞を守る保護効果を持っている。しかし、一旦成熟した神経細胞は、増殖能を持たないことからこれを補うことは不可能である。生き残っている神経細胞に失われた機能を代償させる、つまり生き残った神経細胞同士のシナプス応答を再編、増強させることができれば、ダメージを受ける前の機能の回復が期待できる。

【0007】シナプス応答のニューロトロフィンの影響に関する研究から、海馬スライスや培養神経細胞の培養液にBDNFを添加しておくことと長期増強(long-term potentiation; LTP)が増強されること〔J. Neurosci., 17, 2959-2966 (1997)〕や、培養筋肉細胞と神経細胞間のアセチルコリンによる神経伝達にNT-3が不可欠であること〔J. Neurosci., 17, 2947-2958 (1997)〕がわかってきた。LTPとは、シナプスが何度も刺激されると、刺激に対する応答力が高まり、非常に弱い刺激でも反応するようになることである。

【0008】又、ラットの坐骨神経に切断や挫滅等の損傷を与えると、シュワン細胞(軸索の髄鞘を形成する細胞)はまず一過性にNGFを、次いで長期にわたってBDNFを合成分泌するようになる。NGFの場合は損傷部位より遠位側で広範にそれぞれ合成が亢進され、おそらく切断部より、中枢側での再生芽の出芽を促し、末梢側へ引き寄せる役割を果たしていると考えられる。

〔J. Cell Biol., 119, 45-54 (1992)〕

【0009】神経栄養因子はいずれも神経系の発生、分化、維持そして再生に重要且つ不可欠な因子である。従って、神経損傷や神経変性を伴う疾患の治療薬として有用であろう。しかし、神経栄養因子そのものはペプチドであり医薬として用いるには種々の問題が予想される。それ故、低分子で神経栄養活性を持つ化合物が求められている。

【0010】神経栄養活性を持つ化合物の評価に用いる典型的な細胞として、PC12細胞が知られている。PC12細胞はラット副腎の褐色細胞腫から確立された細胞系で、NGFの作用により分化して神経突起を伸長させる性質を有する〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73 (7), 2424-2428 (1976)〕。又、畠中らによってこの細

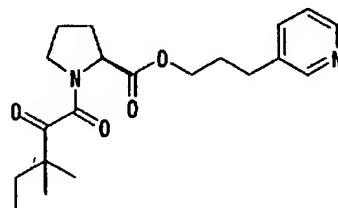
胞の亜株であるPC12h細胞が確立された〔Brain Res., 222, 2258 (1981)〕。PC12細胞系に対して神経突起を伸長させる化合物は、神経のシナプス形成を促進することができると考えられる。我々は、このPC12h細胞を用いて化合物の評価を行って、神経突起伸長作用を有する化合物を見出した。

【0011】従って、本発明化合物は神経損傷や神経変性を伴う疾患、例えば糖尿病性神経障害、ニューロパシー、神経切断、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)等の末梢神経の疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、脊髄損傷等の中樞神経の疾患の予防薬又は/及び治療薬として有用である。

【0012】神経突起伸長作用を有する化合物として、FK-506が知られている。FK-506は免疫抑制剤として知られているが、FK-506結合タンパク(FKBP)は神経突起や神経損傷部位に多く存在していることから、神経細胞への関与が明らかとなった〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3191-3195 (1994)、J. Neurosci., 15, 2985-2994 (1995)、Nature Medicine, 3(4), 421-428 (1997)〕。

【0013】又、低分子化合物で神経突起伸長作用を有する化合物として、GPI-1046

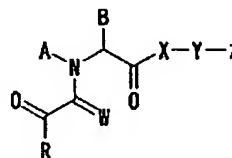
【化8】



が特開平10-310581号公報(国際公開WO98/37885号明細書、米国特許5846979号明細書)及び国際公開WO96/40633号明細書(米国特許5614547号明細書、米国特許5859031号明細書、ヨーロッパ特許769006号明細書)に記載されている。

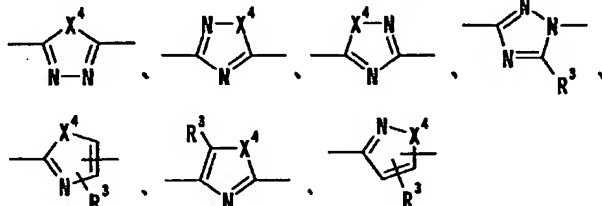
【0014】特開平10-310581号公報(国際公開WO98/37885号明細書、米国特許5846979号明細書)には一般式

【化9】



(式中、RはC<sub>1-6</sub>-アルキル基、C<sub>1-6</sub>-アルケニル基、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル基、1-ナフチル基、2-ナフチル

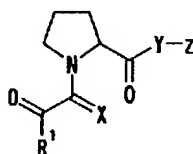
基、1-インドリル基、2-インドリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、フェニル基等を表し、A及びBはそれらがそれぞれ結合されている窒素原子及び炭素原子と一緒に5-7員の飽和又は不飽和複素環式環を表し、WはO、S等を表し、XはO、NH、NR<sup>1</sup>、S、CH、CR<sup>1</sup> 又は C\*



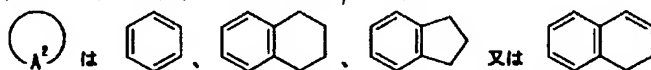
{R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表し；X<sup>4</sup>は酸素原子、硫黄原子又は-NR<sup>4</sup>-（R<sup>4</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。）を表す。}又は縮合ヘテロ複素環〔該縮合ヘテロ複素環はC<sub>1-6</sub>アルキル基及び/又は-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>（記号の意味は後述する。）で置換されてもよい。}となっている点が大きく異なる。又、特に該発明においてXがO、NH、NR<sup>1</sup>、Sである場合、エステル、アミド、チオエステルは生体内で分解されやすいという弱点を有することが考えられる。

【0015】国際公開WO96/40633号明細書（米国特許5614547号明細書、米国特許5859031号明細書、ヨーロッパ特許769006号明細書）には一般式

【化11】

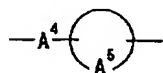


{式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-インドリル基、3-インドリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジ※、



を表し、A<sup>3</sup>は

【化14】



(A<sup>4</sup>は結合、-CH<sub>2</sub>- 又は -CO- を表し、

【化15】

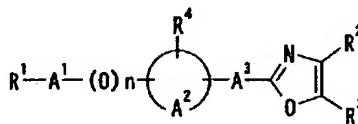
\* (R<sup>1</sup>)、（R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基等を表す。）を表し、Yは直接結合、（置換）アルキル基等を表し、Zは対応するN-オキシドに酸化された複素環式環等を表す。）で示される化合物が記載されている。該発明は本願発明の環B部分が-COX-となっており、本願発明のB環は

【化10】

※ル基、フェニル基等を表し、Xは酸素原子、硫黄原子等を表し、Yは酸素原子、NR<sup>1</sup>（R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。）を表し、Zは1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-インドリル基、3-インドリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基又はフェニル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基等を表す。）で示される化合物が記載されている。該発明についても本願発明の環B部分が-COY-となっており本願発明とは異なる上に、上記の弱点が推定される。

【0016】又、国際公開WO97/03973号明細書（ヨーロッパ特許842161号明細書）に一般式

【化12】



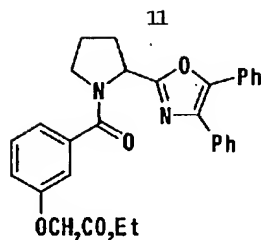
{式中、R<sup>1</sup>はカルボキシ基又は保護カルボキシ基を表し、R<sup>2</sup>は（置換）アリール基を表し、R<sup>3</sup>は（置換）アリール基であり、R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、水酸基又はアリール基を表し、A<sup>1</sup>は低級アルキレン基を表し、

【化13】



はピロリジン、ピペリジン等を表す。）で示される化合物が記載されている。具体的には

【化16】



等の化合物が記載されている。しかしながら、該発明は本願発明のR<sup>1</sup>に相当する

【化17】



の置換基として(保護)カルボキシー低級アルキレンー(O)<sub>n-1</sub>が存在するが、本願発明のR<sup>1</sup>にはそのような置換基は存在しない。又、本願発明の環Bに相当するオキサゾール環にはアリール基が2つ直接結合しているが、本願発明の環Bに直接結合するアリール基は多くても1つであることが異なる。又、用途についてはプロスタグランジンI、拮抗作用に基づく血小板凝集阻害、血管拡張、抗高血圧等に関するものであり、本願発明とは異なる。

【0017】なお、上記GPI-1046は優れた神経突起伸長作用を有するものの、血中の安定性が悪いという欠点を有している。FK-506も同様に優れた神経突起伸長作用を有しているが、本来の作用である免疫抑制活性がこの場合は副作用となる。

【0018】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた神経突起伸長作用を有し、しかも血中安定性が優れた、即ち持続時間の長い経口投与可能な新規化合物若しくはそれらの塩又はそれらのプロドラッグを提供することを目的とする。又、本発明は、このような化合物若しくはその\*

\*塩又はそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物、特に神経損傷や神経変性を伴う疾患、例えば糖尿病性神経障害、ニューロバシー、神経切断、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症(MS)等の末梢神経の疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、脊髄損傷等の中枢神経の疾患の予防薬又は/及び治療薬として有用で、持続時間が長く、経口投与可能な医薬組成物を提供することを目的とする。

10 【0019】

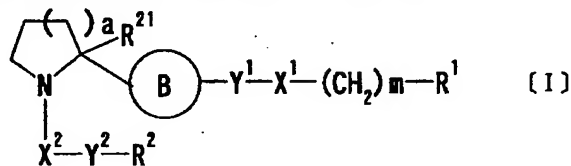
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題に鑑み、神経損傷や神経変性を伴う疾患、例えば糖尿病性神経障害、ニューロバシー、神経切断、ALS、MS等の末梢神経の疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、脊髄損傷等の中枢神経の疾患の予防薬又は/及び治療薬として有用で、持続時間が長く、経口投与可能な化合物を探索すべく鋭意研究を行った結果、下記一般式〔I〕で示される化合物を見出し、本発明を完成した。又、これら化合物若しくはそれらの塩又はそれらのプロドラッグが、優れた神経突起伸長作用を有し、しかも血中安定性が優れ、経口投与可能なことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0020】本発明化合物若しくはそれらの塩又はそれらのプロドラッグは、このように優れた神経突起伸長作用を有するので、神経損傷や神経変性を伴う疾患、例えば糖尿病性神経障害、ニューロバシー、神経切断、ALS、MS等の末梢神経の疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、脊髄損傷等の中枢神経の疾患の治療薬として有用である。しかも血中安定性が優れ、経口投与可能である。

【0021】以下、本発明をより具体的に示す。

(1) 一般式〔I〕

【化18】



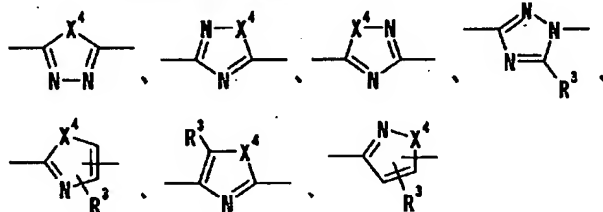
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-12</sub>アリール基又は酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の複素環基(これらC<sub>1-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-12</sub>アリール基及び複素環基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、環状アミノ基、C<sub>1-6</sub>ア

ルカノイルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基及びジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)を表し; R<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-12</sub>アリール基又は酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の複素環基(これらC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-12</sub>アリール基及び複素環基は、ハロゲ

ン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、フェニル基、チオキソ基及びイミノ基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)を表し; $R^{2'}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表し; $X^1$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CONR^{10}-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-NR^{10}CONR^{10}-$ 、 $-NR^{10}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 又は $-CR^{10}R^{11}-$  [ $R^{10}$ は水素原子又は $-(CH_2)_n-R^{11}$  ( $R^{11}$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-12}$ アリール基又は酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の複素環基(これら $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-12}$ アリール基及び複素環基\*

\*は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)を表し; $n$ は1乃至4の整数を表す。)を表し; $R^{11}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)を表し; $Y^1$ はアリーレン、ヘテロアリーレン又は $-(CH_2)_p-$  ( $p$ は0又は1乃至4の整数を表す。)を表し; $X^2$ は $-SO_2-$ 、 $-COCO-$ 、 $-COO-$ 、 $-C(=X^3)-$ 又は $-C(=X^3)N R^{11}-$  ( $X^3$ は酸素原子又は硫黄原子を表し; $R^{11}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)を表し; $Y^2$ は $-(CH_2)_r-$  ( $r$ は0又は1乃至3の整数を表す。)又は $-CH=CH-$ を表し; $a$ は1又は2を表し; $m$ は0又は1乃至4の整数を表し;環Bは

【化19】

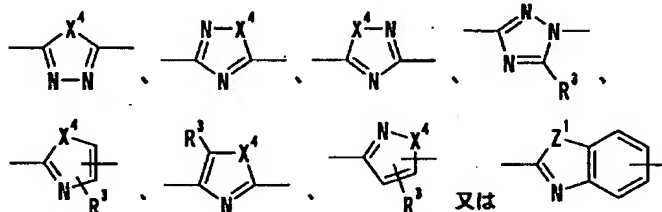


{ $R^3$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表し; $X^4$ は酸素原子、硫黄原子又は $-NR^4-$  ( $R^4$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を表す。)を表す。}又は縮合ヘテロ複素環(該縮合ヘテロ複素環は $C_{1-6}$ アルキル基及び/又は $-Y^{1'}$ 、 $-X^{1'}$ 、 $-(CH_2)_a-R^1$  ( $X^{1'}$ は $X^1$ と同義であり; $Y^{1'}$ は $Y^1$ と同義であり; $R^1$ 、 $m$ はそれぞれ前記と同義である。但し、 $Y^{1'}$ が $-(CH_2)_a-$  ※

※であって $p$ が0の時は、 $X^{1'}$ は単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^{10}-$ 又は $-CR^{10}R^{11}-$ を表す。)で置換されてもよい。)を表す。]で示される化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒物又はそれらのプロドラッグ。

【0022】(2) 環Bが

【化20】



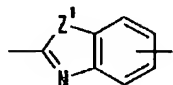
( $Z^1$ は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^4-$  ( $R^4$ は前記と同義である)又は $-N[-Y^{1'}-X^{1'}-(CH_2)_a-R^1]-$  ( $X^{1'}$ 、 $Y^{1'}$ 、 $R^1$ 、 $m$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^3$ 及び $X^4$ は前記と同義である。)である上記(1)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶

媒物又はそれらのプロドラッグ。

【0023】(3) 環Bが縮合ヘテロ複素環(該縮合ヘテロ複素環は $C_{1-6}$ アルキル基及び/又は $-Y^{1'}$ 、 $-X^{1'}$ 、 $-(CH_2)_a-R^1$  ( $X^{1'}$ 、 $Y^{1'}$ 、 $R^1$ 、 $m$ はそれぞれ前記と同義である。)で置換されてもよい。)であ

る上記(1)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0024】(4) 環Bが  
【化21】

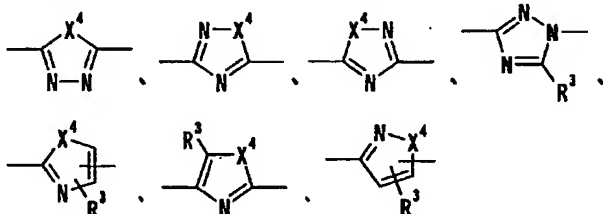


(Z¹は前記と同義である。)である請求項3に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれ

らのプロドラッグ。

【0025】(5) X¹が-SO-、-SO₂-、-CO-、-NR¹¹CONR¹⁰-、-NR¹⁰SO₂-又は-SO₂NR¹⁰- (R¹⁰、R¹¹はそれぞれ前記と同義である。)である上記(1)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0026】(6) 環Bが  
【化22】

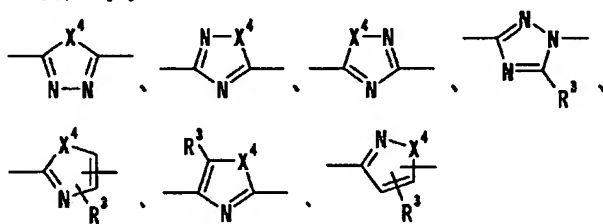


(R³、X⁴はそれぞれ前記と同義である。)である上記(5)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0027】(7) R¹がC₃-₁₀シクロアルキル基、C₆-₁₂アリール基又は酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の複素環基(これらC₃-₁₀シクロアルキル基、C₆-₁₂アリール基及び複素環基は、ハロゲン原子、C₁-₆アルキル基、ハロC₁-₆アルキル基、C₁-₆アルカノイル基、ハロC₁-₆アルキルカルボニル基、水酸基、C₁-₆アルコキシ基、ハロC₁-₆アルコキシ基、C₁-₆アルカノイルオキシ基、C₁-₆アルキルスルホニルオキシ基、C₁-₆アルキルスルホニル基、アミノ基、C₁-₆アルキルアミ

※ノ基、ジC₁-₆アルキルアミノ基、環状アミノ基、C₁-₆アルカノイルアミノ基、C₁-₆アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、C₁-₆アルキルチオ基、カルボキシ基、C₁-₆アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C₁-₆アルキルアミノカルボニル基及びジC₁-₆アルキルアミノカルボニル基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい。)であり、Y¹がアリーレン又はヘテロアリーレンである請求項(1)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0028】(8) 環Bが  
【化23】

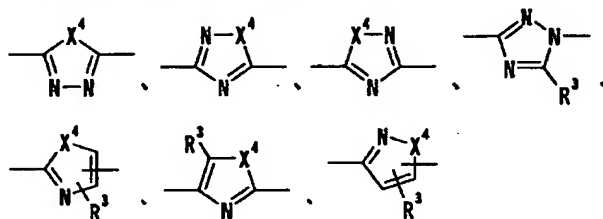


(R³、X⁴はそれぞれ前記と同義である。)である上記(7)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0029】(9) R²がフェニル基で2置換されたアルキル基であるか、R²がC₁-₆アルカノイル基で置換されたアリール基であるか、又はR²がC₁-₆アルキル基★

★であり且つX²が-C(=X²)N(-C₁-₆アルキル基)- (X²は前記と同義である。)である上記(1)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0030】(10) 環Bが  
【化24】



(R³、X⁴はそれぞれ前記と同義である。)である上記(9)に記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶

媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【0031】(11) 上記(1)乃至(10)のいずれか1つに記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる医薬組成物。

【0032】(12) 上記(1)乃至(10)のいずれか1つに記載の化合物、それらの塩若しくはそれらの溶媒和物又はそれらのプロドラッグを有効成分として含有してなる神経突起伸長剤。

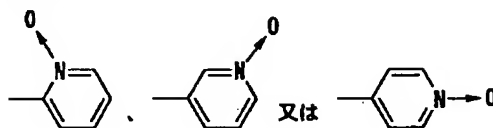
【0033】本明細書において使用する用語の定義は次の通りである。「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至10の環状のアルキル基であり、架橋してもよい。例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、アダマンチル基又はビシクロ[2.2.1]ヘプチル基等であり、好ましくは炭素数5又は6のシクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。これらC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基は後述の置換基で置換されてもよく、その置換基の位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

【0034】「C<sub>6-12</sub>アリール基」とは、炭素数6乃至12個の芳香族炭化水素基であり、一部飽和されていてもよい。例えば、フェニル基、ピフェニル基、インデニル基、ナフチル基又はそれらの一部飽和体である例えば2,3-ジヒドロインデニル基又は1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基等であり、好ましくはフェニル基、ピフェニル基、ナフチル基又は1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基である。これらC<sub>6-12</sub>アリール基は後述の置換基で置換されてもよく、また結合手の位置や置換基の位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではないが、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基等の一部飽和されたC<sub>6-12</sub>アリール基の結合手の位置は飽和部位における結合位置が好ましい。

【0035】「複素環基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の飽和又は不飽和環を表し、ベンゼン環又は他の複素環と縮合環であってもよい。これら複素環基の例として例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ビリジル基、ビリジン-1-オキシド基、ビリジニル基、キノリル基若しくはイソキノリル基等の芳香族複素環基、1,2-ジヒドロキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基、1,2-ジヒドロイソキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロフリル基若しくはジヒドロチエニル基等の一部飽和複素環基又はピロリジニル基、ビペリジニル

基、ビペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基若しくはテトラヒドロチエニル基等の飽和複素環基が挙げられる。R<sup>1</sup>において好ましくはピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ビリジル基、ビリジン-1-オキシド基、ビリジニル基、キノリル基、1,2-ジヒドロキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、1,2-ジヒドロイソキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基、ピロリジニル基、ビペリジニル基又はモルホリニル基であり、特に好ましくはビリジル基又はビリジン-1-オキシド基である。R<sup>2</sup>において好ましくはピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ビリジル基、ビリジニル基、キノリル基、1,2-ジヒドロキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、1,2-ジヒドロイソキノリル基又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基であり、特に好ましくはフリル基、チエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソキノリル基、1,2-ジヒドロイソキノリル基又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基である。R<sup>1,2</sup>において好ましくはビリジル基又はビリジン-1-オキシド基である。これら複素環基は後述の置換基で置換されてもよく、また結合手の位置や置換基を有する場合の置換基の位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

【0036】「ビリジン-1-オキシド基」とは、  
【化25】



等である。

【0037】「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素であり、好ましくは塩素又は臭素である。

【0038】「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等であり、好ましくは炭素数1乃至5個のメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペン

チル基又はtert-ベンチル基である。

【0039】「ハロC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」にハロゲン原子が置換したものを表し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、ヨードメチル基、ジヨードメチル基、トリヨードメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-クロロエチル基、2,2-ジクロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、2-ブロモエチル基、2,2-ジブロモエチル基、2,2,2-トリブロモエチル基、3-クロロプロピル基又は4-クロロブチル基等であり、好ましくは炭素数1乃至2個のトリフルオロメチル基又は2,2,2-トリクロロエチル基である。

【0040】「C<sub>1-6</sub>アルカノイル基」とは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基若しくはビバロイル基等の炭素数1乃至6個のアルカノイル基である。好ましくはホルミル基、アセチル基又はビバロイル基である。

【0041】「ハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルカノイル基」にハロゲン原子が置換したものを表し、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、ブロモアセチル基、ジブロモアセチル基、トリブロモアセチル基、3-クロロプロピオニル基又は4-クロロブチリル基等である。好ましくはフルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基又はトリクロロアセチル基である。

【0042】「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、tert-ベンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基又はtert-ブトキシ基である。

【0043】「ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」にハロゲン原子が置換したものを表し、例えばフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリブロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジヨードメトキシ基、トリヨードメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2,2-ジクロロエトキシ基、

2,2,2-トリクロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2,2-ジブロモエトキシ基、2,2,2-トリブロモエトキシ基、3-クロロプロポキシ基又は4-クロロブトキシ基等であり、好ましくは炭素数1乃至2個のトリフルオロメトキシ基又は2,2,2-トリクロロエトキシ基である。

【0044】「C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ基」とは、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基若しくはビバロイルオキシ基等の炭素数1乃至6個のアルカノイルオキシ基である。好ましくはホルミルオキシ基、アセトキシ基又はビバロイルオキシ基である。

【0045】「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニルオキシ基を表し、例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基、イソプロピルスルホニルオキシ基、ブチルスルホニルオキシ基、tert-ブチルスルホニルオキシ基、ベンチルスルホニルオキシ基、tert-ベンチルスルホニルオキシ基又はヘキシルスルホニルオキシ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基、イソプロピルスルホニルオキシ基、ブチルスルホニルオキシ基又はtert-ブチルスルホニルオキシ基である。

【0046】「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基に前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が置換したものを表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ベンチルアミノ基、イソベンチルアミノ基、tert-ベンチルアミノ基又はヘキシルアミノ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基である。

【0047】「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基に前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が二置換したものを表し、アルキル基の種類は異なってもよい。例えばジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジェチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-tert-ブチルアミノ基、ジベンチルアミノ基、ジイソベンチルアミノ基、ジ-tert-ベンチルアミノ基又はジヘキシルアミノ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のジメチルアミノ基、ジェチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基又はジ-tert-ブチルアミノ基である。

【0048】「環状アミノ基」とは、アミノ基が環状になったものを表し、好ましくは4～8員環アミノ基であって、例えばアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、さらにヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、窒素原子を有するモルホリノ基、チオモルホリノ基又はピペラジニル基等であり、ピペラジニル基の4位窒素原子には低級アルキル基又はアリール基等が置換してもよい。

【0049】「 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に前記「 $C_{1-6}$ アルカノイル基」が置換したものを表し、例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基若しくはビバロイルアミノ基等である。好ましくはホルミルアミノ基、アセチルアミノ基又はビバロイルアミノ基である。

【0050】「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基に炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニル基が置換したものを表し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ペンチルスルホニルアミノ基、tert-ペンチルスルホニルアミノ基又はヘキシルスルホニルアミノ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基又はtert-ブチルスルホニルアミノ基である。

【0051】「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を表し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基又はヘキシルチオ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基又はtert-ブチルチオ基である。

【0052】「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、 $C_{1-6}$ アルコキシ部が前記「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」で示したものを表し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基又はペンチルオキシカルボニル等である。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はプロポキシカルボニル基である。

【0053】「 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基」とは、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ部が前記「 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」で示したものを表し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカ

ルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、tert-ペンチルアミノカルボニル基又はヘキシルアミノカルボニル基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基又はtert-ブチルアミノカルボニル基である。

【0054】「 $ジC_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基」とは、 $ジC_{1-6}$ アルキルアミノ部が前記「 $ジC_{1-6}$ アルキルアミノ基」で示したものを表し、例えばジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジtert-ブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、ジイソペンチルアミノカルボニル基、ジtert-ペンチルアミノカルボニル基又はジヘキシルアミノカルボニル基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基又はジtert-ブチルアミノカルボニル基である。

【0055】「アリーレン」とは、炭素数6乃至12個の芳香族炭化水素基の2価の基を表し、一部飽和されていてもよい。例えば、フェニレン、インデニレン、2,3-ジヒドロインデニレン、ナフチレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチレン又はビフェニレン等であり、好ましくはフェニレン又はナフチレンである。結合手の位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

【0056】「ヘテロアリーレン」とは、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を少なくとも1個環内に含む5員乃至6員の不飽和環の2価の基を表し、縮合環であってもよく、一部飽和されていてもよい。例えばピリジレン、チエニレン、チアゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チアジアゾリレン、トリアゾリレン、インドリレン、キノリレン、1,2-ジヒドロキノリレン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリレン、イソキノリレン、1,2-ジヒドロイソキノリレン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリレン、フリレン、ベンゾフリレン、ベンズイミダゾリレン又はベンゾチアゾリレン等が挙げられる。好ましくはチアゾリレン、オキサジアゾリレン、チアジアゾリレン、



トリアゾリレン又はベンゾチアゾリレンである。結合手の位置は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

【0057】「縮合ヘテロ複素環」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれる同一又は異なるヘテロ原子を1乃至3個環内に含む5員乃至6員の飽和、一部不飽和又は不飽和環とベンゼン環又は他の複素環との縮合環を表す。これら縮合ヘテロ複素環の例として例えばインドール、3H-インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズイソチアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、1,2-ジヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2-ジヒドロイソキノリン又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等が挙げられ、好ましくはベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール又はベンゾチアゾールであり、特に好ましくはベンズイミダゾール又はベンゾチアゾールである。

【0058】上記したあるいは下記する「置換基」としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基及びフェニル基から選ばれるものであり、好ましくはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又は環状アミノ基等が例示される。これらは医薬品の分野で通常用いられる置換基であって、例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^2$ 等で示される〔化1〕の式のいずれの構成部分もこのような置換基1〜3個で置換されているもよい。

【0059】化合物の「塩」とは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等のアミノ酸付加塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム等の無機塩

基塩；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、キニーネ、グアニジン等の有機塩基塩；アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン又はリジン等のアミノ酸の塩基塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0060】本願発明は、溶媒和物を含むものであり、ここで化合物の「溶媒和物」とは、結晶やアモルファス等の固体状態又は溶液中において、本発明化合物が水、アルコール等の溶媒分子とファンデルワールス力や、静電的相互作用、水素結合、電荷移動結合、配位結合等の比較的弱い結合で結合したものを意味する。又、場合によっては、含水物や含アルコール物等の固体状態中に溶媒が取り込まれているものであってもよい。

【0061】本願発明は、プロドラッグを含むものであり、ここで化合物の「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的条件下で、特に人体等の生体内で、分解することによって医薬的に活性を示す本発明化合物の誘導体である。例えば生体内で本発明化合物に変化する本発明化合物の誘導体で、そのための手法は従来種々知られていて、本発明においてもそれらに従ってよい。

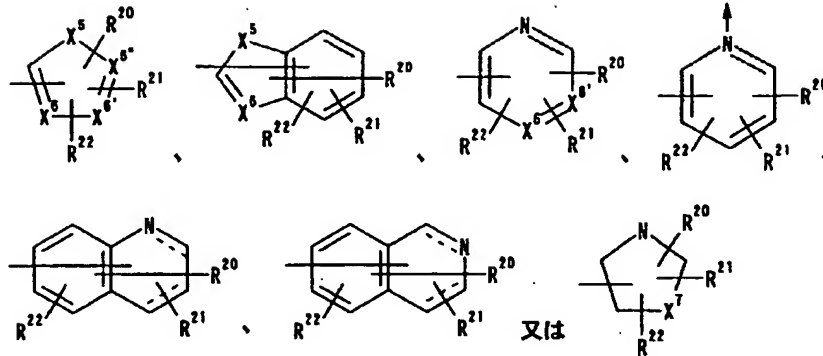
【0062】「神経突起伸長剤」とは、神経細胞において神経突起を伸長させ、シナプスの形成を促進させる作用を持つ薬物である。即ち、神経栄養活性を持つ薬剤である。

【0063】

【発明の実施の形態】好ましい $R^1$ は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよい複素環基であり、置換基として好ましくはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基又は無置換であり、アリール基の置換基として特に好ましくはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、環状アミノ基又は無置換である。 $R^1$ における好ましい複素環基は

〔化26〕

25



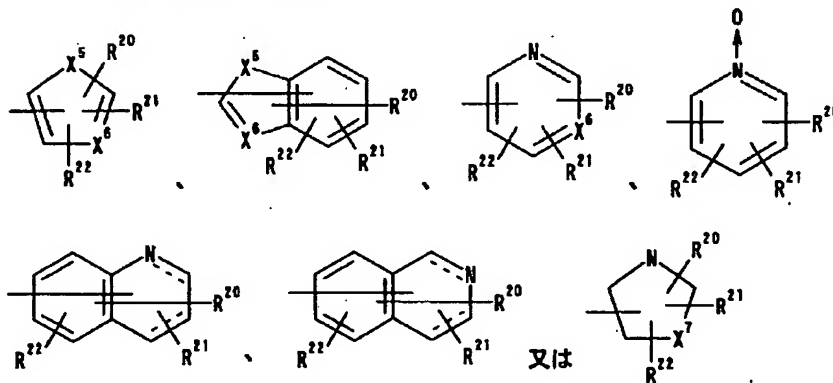
( $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基を表し； $X^5$ は酸素原子、硫黄原子、NH又は窒素原子； $X^6$ 、 $X^6'$ 、 $X^6''$ はそれぞれ独立に炭素原子、C\*

\*H又は窒素原子を表し； $X^7$ は $-(CH_2)_s-$ 、 $-CH_2-$ 、 $X^8$ 、 $X^8-CH_2-$  ( $X^8$ は酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を表し、sは1乃至2の整数を表わす。)を表し；

【化27】

は、単結合又は二重結合を表わし、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ として好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、特に好ましくは水素原子である。)で表される基であり、より好ましくは

【化28】



( $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、  
【化29】

はそれぞれ前記と同義である。)である。具体的にはピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズチアゾリル基、ビリジル基、ビリジン-1-オキシド基、ビリミジニル基、キノリル基、1,2-ジヒドロキノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、1,2-ジヒドロイソキノリル

基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基、ピロリジニル基、ピベリジニル基又はモルホリニル基であり、特に好ましい $R^1$ における複素環基はビリジル基又はビリジン-1-オキシド基である。

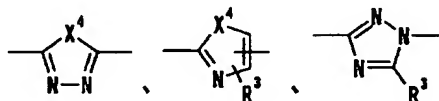
【0064】好ましい $R^2$ は $C_{1-6}$ アルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよい複素環基である。シクロアルキル基の置換基として好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基であり、アリール基及び複素環基の置換基として好ましくはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、 $C_{1-6}$ アルカノイル基、ハロ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロC

1-6アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、環状アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、フェニル基、チオキソ基、イミノ基又は無置換であり、アリール基の置換基として特に好ましくはハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は無置換であり、複素環基の置換基はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は無置換である。R<sup>2</sup>における好ましい複素環基はR<sup>1</sup>において好ましい複素環基として挙げたものが挙げられ、R<sup>2</sup>におけるより好ましい複素環基はR<sup>1</sup>においてより好ましい複素環基として挙げたものが挙げられる。具体的にはピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、インドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、1, 2-ジヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、1, 2-ジヒドロイソキノリル基又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基である。

【0065】X<sup>1</sup>として好ましくは単結合、酸素原子、-SO<sub>2</sub>-、-CONR<sup>10</sup>-、-NR<sup>10</sup>CO-、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-であり、R<sup>10</sup>として好ましくは水素原子である。Y<sup>1</sup>として好ましくはp-フェニレン又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは前記と同義である。)であり、pとして好ましくは0, 1又は2である。

【0066】X<sup>2</sup>として好ましくは-SO<sub>2</sub>-、-COCO-、-C(=X<sup>3</sup>)-又は-C(=X<sup>3</sup>)NR<sup>14</sup>-であり、X<sup>3</sup>として好ましくは酸素原子であり、R<sup>14</sup>として好ましくは水素原子である。Y<sup>2</sup>として好ましくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (rは前記と同義である。)である。

【0067】環Bとして好ましくは  
【化30】



10

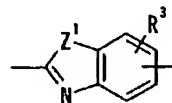
20

30

40

(R<sup>1</sup>, X<sup>4</sup>はそれぞれ前記と同義である。)又は縮合ヘテロ複素環〔該縮合ヘテロ複素環は低級アルキル基若しくは-Y<sup>1'</sup>-X<sup>1'</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup> (X<sup>1'</sup>, Y<sup>1'</sup>, R<sup>1</sup>, mはそれぞれ前記と同義である。)で置換されてもよい。〕である。縮合ヘテロ複素環として好ましくは

【化31】



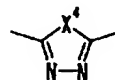
(R<sup>1</sup>, Z<sup>1</sup>はそれぞれ前記と同義である。)である。Z<sup>1</sup>として好ましくは-Y<sup>1'</sup>-X<sup>1'</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup> (X<sup>1'</sup>, Y<sup>1'</sup>, R<sup>1</sup>, mはそれぞれ前記と同義である。)である。R<sup>3</sup>として好ましくは水素原子又はメチル基である。X<sup>4</sup>として好ましくは硫黄原子である。aとして好ましくは1である。mとして好ましくは0, 1又は2である。R<sup>2, 1</sup>として好ましくはメチル基又は水素原子であり、特に好ましくは水素原子である。

【0068】次に、本発明化合物の製造方法を説明するが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではないことは勿論である。本発明化合物は自体公知の方法によって製造されてよい。その製造に使用される原料化合物は公知方法又は自体公知の方法によって容易に製造されうる。製造方法1から8まで環Bの構築を中心に例示し、説明する。有機残基-X<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>-R<sup>2</sup>の付加については、ここでは最後に導入する方法を示しているが、環Bを構築する前、又は途中の段階で行っても良い。又、有機残基-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>の付加や変換についても適宜どの段階で行っても良い。各工程において、反応性官能基がある場合は適宜保護、脱保護を行えば良い。

製造方法1

ここで示す製造方法は一般式〔1〕で表される化合物のうち、環Bが

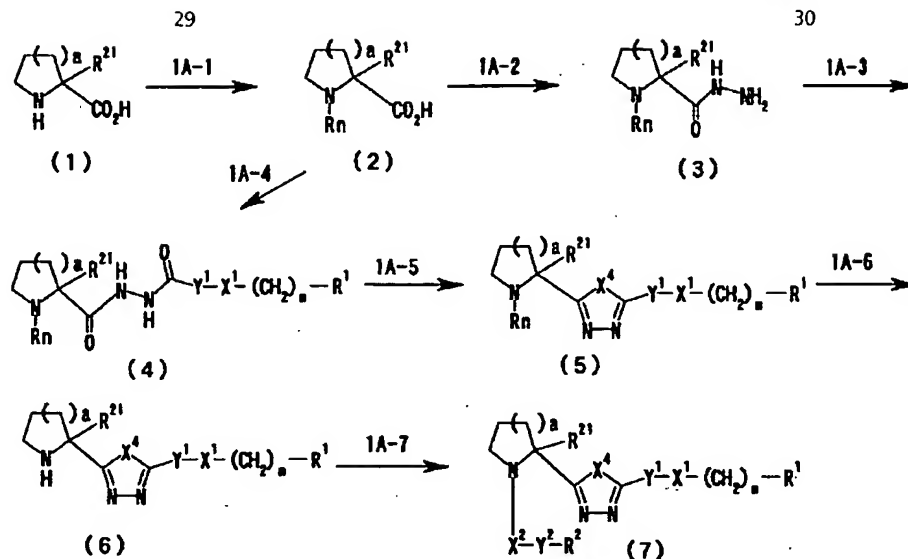
【化32】



(X<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【0069】製造方法1A

【化33】



(Rnはアミノ基の保護基を表し、その他の各記号は前記と同義である。)

#### 【0070】[1] 工程1A-1

化合物(2)は、化合物(1)のN-保護体であり、常法に従って保護基を導入すればよい。例えば、Rnがtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基である化合物を所望の場合、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系有機溶媒と水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム水溶液等の2層系でジ-tert-ブチルジカーボネート、ベンジルクロロホルメート等の試薬と反応させれば、tert-ブトキシカルボニル体、ベンジルオキシカルボニル体が各々得られる。又、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基とジ-tert-ブチルジカーボネート、ベンジルクロロホルメート等の試薬と反応させても得られる。その他の保護基を所望の場合は、該保護基を導入するために通常行われる方法を行えばよい。なお化合物(1)は公知方法又は自体公知の方法によって、容易に製造できる。例えばR<sup>21</sup>がC<sub>1</sub>-。アルキル基である化合物(1)はジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソシエティ(J. Am. Chem. Soc.), 105, 5390 (1983)に従って容易に製造できる。

#### 【0071】[2] 工程1A-2

化合物(3)は化合物(2)を、通常行われるアシル化反応でヒドラジンと反応させるか、又は保護ヒドラジンと反応させ、次いで脱保護することによって得られる。通常行われるアシル化反応の方法は、例えば、一般式(2)で表される化合物のカルボン酸をチオニルクロリド、オギザリルクロリド等に対応する酸ハロゲン化物に、またはイソブチルクロロホルメート、ピバロイル

クロリド等に対応する混合酸無水物に変換し、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下で反応させる方法がある。又、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム水溶液等の無機塩基を用い、上記の酸ハロゲン化物、混合酸無水物をクロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒との2層系で反応させても良い。さらに、カルボン酸をそのままジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を用い、N、N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム等の溶媒中反応させる方法もある。保護ヒドラジンは、tert-ブトキシカルボニルヒドラジン、ベンジルオキシカルボニルヒドラジン等の市販試薬を用いれば良い。脱保護の方法は、例えば、該保護基がtert-ブトキシカルボニル基の場合、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸にて脱保護させる方法があり、ベンジルオキシカルボニル基の場合には、パラジウム-炭素、酸化白金等の触媒存在下、水素添加反応を行う方法がある。

#### 【0072】[3] 工程1A-3

化合物(4)は、化合物(3)と下記化合物(8)  
HO<sub>2</sub>C-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup> (8)

(各記号は前記と同義である。)を、工程1A-2に記載したアシル化反応で反応させることによって得られる。

#### 【0073】[4] 工程1A-4

化合物(4)は、前記化合物(8)を、工程1A-2に記載したアシル化反応を行って、化合物(9)

H<sub>2</sub>NNHCO-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup> (9)

(各記号は前記と同義である。)となし、これを化合物

(2)と縮合させることによって得られる。

【0074】[5] 工程1A-5

シンセティック コミュニケーション 1990年 第20巻 1811ページに記載の方法又はそれに準拠した方法で、化合物(4)を、五酸化ニリン、オキシ塩化リン等の試薬と反応させると、化合物(5)のうち、X<sup>4</sup>が酸素原子である化合物が得られ、五硫化ニリン、ローソン試薬等の試薬とトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はピリジン中反応させると、化合物(5)のうち、X<sup>4</sup>が硫黄原子である化合物が得られる。又、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 1958年 第23巻1086ページ記載の方法若しくはそれに準拠した方法で、化合物(4)を、三塩化リン、オキシ塩化リン等の試薬と、下記化合物(10) R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> (10)

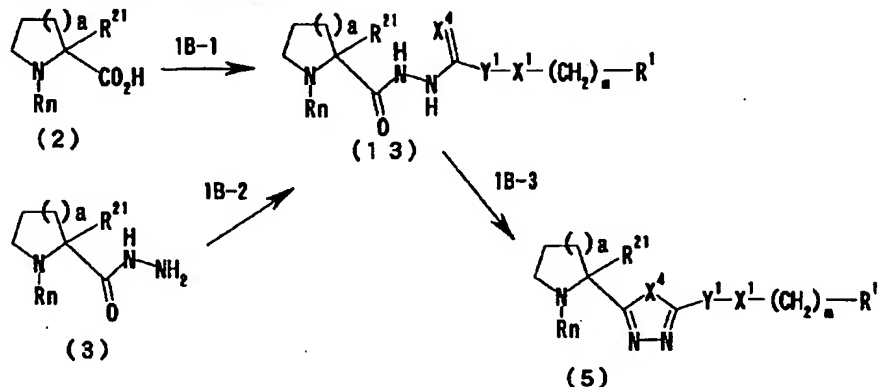
(R<sup>1</sup>は前記と同義である。)とで生成する反応活性種と反応させると、化合物(5)のうち、X<sup>4</sup>がNR<sup>1</sup>である化合物が得られる。

【0075】[6] 工程1A-6

化合物(5)のアミノ保護基Rnを、通常行われる方法によって脱保護すれば、化合物(6)が得られる。脱保護の方法は、該保護基が例えばtert-ブトキシカルボニル基である場合、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸と反応させる方法があり、ベンジルオキシカルボニル基である場合には、パラジウム-炭素、酸化白金等の触媒存在下、水素添加反応を行う方法、臭化水素酸-酢酸等の酸と反応させる方法がある。その他の保護基を脱保護する場合は、該保護基を脱保護するために通常行われる方法を行えばよい。

【0076】[7] 工程1A-7

X<sup>2</sup>が-COCO- 又は -CO- である化合物を所望の場合、化合物(6)を、対応するX<sup>2</sup>として-C \*



(各記号は前記と同義である。)

【0078】[1] 工程1B-1

化合物(2)と下記チオヒドラジド化合物(14) H<sub>2</sub>NNHCS-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup> (14)

(各記号は前記と同義である。)を、工程1A-2に記

\*OCO- 又は -CO- を有する下記化合物(11)

R<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-OH (11)

(各記号は前記と同義である。)と工程1A-2に記載したアシル化反応を行えば、X<sup>2</sup>が-COCO- 又は -CO- である化合物(7)が得られる。X<sup>2</sup>が-SO<sub>2</sub>- である化合物を所望の場合は、X<sup>2</sup>として-SO<sub>2</sub>- を有する下記化合物(12)

R<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-L<sup>1</sup> (12)

(L<sup>1</sup>はハロゲン原子等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同義である。)とクロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン等の非プロトン性溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下反応させることにより得られる。又、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム水溶液等の無機塩基を用い、化合物(6)と化合物(12)をクロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒との2層系で反応させても良い。X<sup>2</sup>が-COO- 又は -C(=O)NR<sup>1</sup>- である化合物を所望の場合は、X<sup>2</sup>が-SO<sub>2</sub>- の場合と同様にしても得られるが、より一般性の高い方法として、化合物(6)を、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン等の非プロトン性溶媒中、トリホスゲンと反応させ、次いで、アミン、アルコール類とカップリングさせる方法がある。X<sup>2</sup>が-C(=S)- 又は -C(=S)NR<sup>1</sup>- である化合物を所望の場合は、X<sup>2</sup>が-CO- 又は -C(=O)NR<sup>2</sup> である化合物(7)をトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、またピリジン等の非プロトン性極性溶媒中、ローソン試薬、五硫化ニリン等の試薬と反応させれば得られる。

【0077】製造方法1B

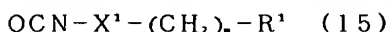
【化34】

載したアシル化反応に付すことにより、X<sup>4</sup>が硫黄原子である化合物(13)が得られる。

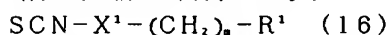
【0079】[2] 工程1B-2

化合物(3)を、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系

溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、下記イソシアナート化合物(15)又はイソチオシアナート化合物(16)



(各記号は前記と同義である。)



(各記号は前記と同義である。)と反応させると、Y<sup>1</sup>

が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、X<sup>1</sup>が-NHCO-であ

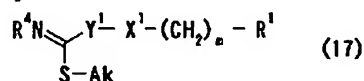
り、且つX<sup>1</sup>が酸素原子である化合物(13)又はX<sup>1</sup>が

硫黄原子である化合物(13)がそれぞれ得られる。ま

た、下記式で示されるS-アルキルチオイミデート化

合物(17)

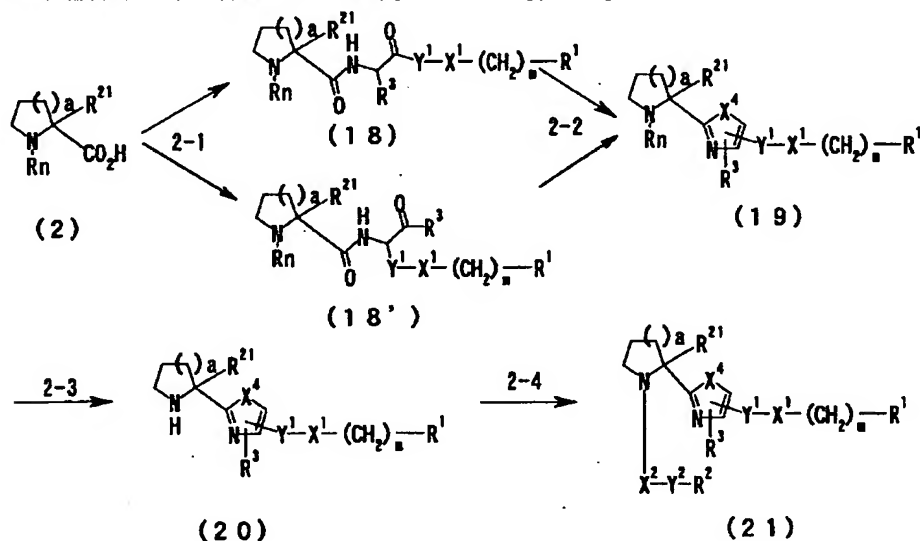
【化35】



(Akは低級アルキル基を表し、その他の各記号は前記と

同義である。)を、同様の条件下で反応させると、X<sup>1</sup>

がNR<sup>4</sup>である化合物(13)を得ることができる。 \*20

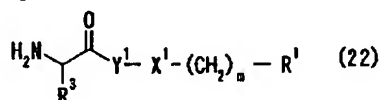


(各記号は前記と同義である。)

【0083】[1] 工程2-1

化合物(2)と下記化合物(22)又は化合物(23) 40

【化38】



(各記号は前記と同義である。)

【化39】

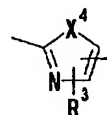
\*【0080】[3] 工程1B-3

(5)化合物は、化合物(13)を塩酸、硫酸、磷酸、ポリ磷酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸を用い、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中で加熱することにより、得ることができる。

【0081】製造方法2

ここで示す製造方法は一般式(1)で表される化合物のうち、環Bが

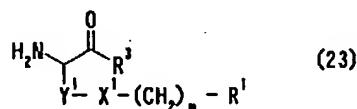
【化36】



(R<sup>1</sup>、X<sup>4</sup>はそれぞれ前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【0082】

【化37】



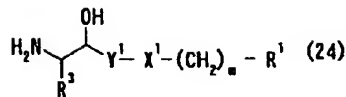
(各記号は前記と同義である。)を、工程1A-2記載に記載したアシル化反応に従って反応させることによ

って、化合物(18)又は(18')を得ることができる。また、これら化合物(18)又は(18')は、化

合物(2)と下記化合物(24)又は(25)

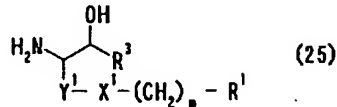
【化40】

35



(各記号は前記と同義である。)

【化41】



(各記号は前記と同義である。)を、上記工程1A-2記載に記載したアシル化反応に従って反応させた後、ジメチルスルホキシド-三酸化硫黄・ピリジン錯体、ジメチルスルホキシド-オギザリルクロリド、ピリジニウムジクロメート、三酸化クロム等の酸化剤を用い、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、また水溶液中で酸化させても得られる。

【0084】[2] 工程2-2

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 1995年 第38巻 3451ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で、上記化合物(18)又は(18')を、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、濃硫酸等の試薬を用いて反応させると、X'が酸素原子である化合物(19)が得られ、化合物(18)又は(18')を、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン等の非プロトン性極性溶媒中、ローソン試薬、五硫化二リ\*

10 【0085】[3] 工程2-3

この工程は化合物(19)の脱アミノ保護基反応であり、化合物(20)は、化合物(19)を、工程1A-6と同様の方法で反応させることによって得ることができる。

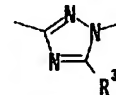
[4] 工程2-4

化合物(20)から化合物(21)の製造は、工程1A-7と同様の方法で行えばよい。

【0086】製造方法3

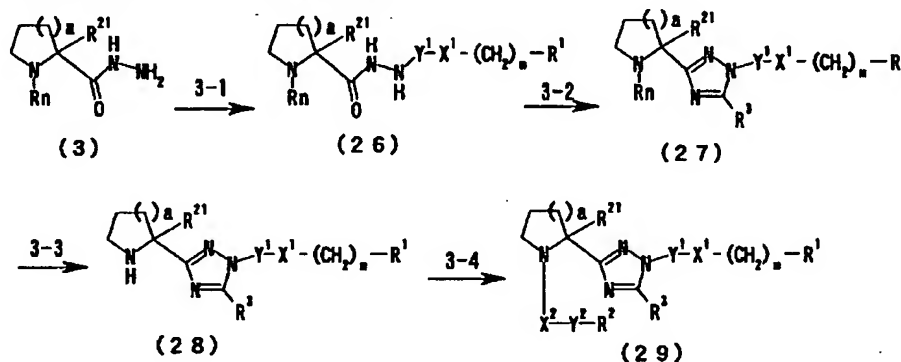
ここで示す製造方法は一般式[1]で表される化合物のうち、環Bが

【化42】



(R'は前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【化43】



(各記号は前記と同義である。)

【0087】[1] 工程3-1

化合物(26)は、化合物(3)と下記化合物(30)  
L<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup> (30)

(L<sup>1</sup>はハロゲン原子等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同義である。)をN、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の非プロトン性極性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基存在下で反応を行

40 うことによって得ることができる。なお、Y<sup>1</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (p'は1乃至4の整数を表す。)である化合物(30)は、下記化合物(31)

OHC-(CH<sub>2</sub>)<sub>p'-1</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup> (31)

(各記号は前記と同義である。)を、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中反応させ、シッフ塩基を形成させ(この時、塩酸、酢酸、トシル酸等の酸を添加した方が良い結果を与えることが多い。)、次いで、酸化白金、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素

50

等の触媒を用いて、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒中で水素化することによって、得ることができる。この場合も塩酸、酢酸等の酸を添加した方が良い結果を与えることがある。

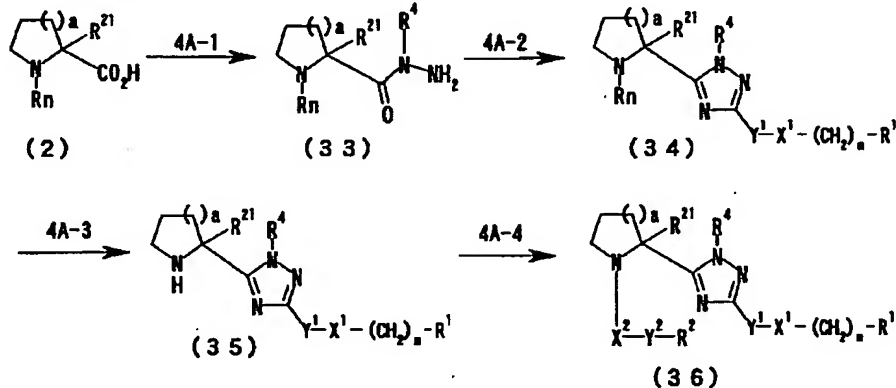
【0088】[2] 工程3-2

下記チオアミド化合物(32)



( $R^3$ は前記と同義である。)をヨウ化メチルと反応させ、これをトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下で化合物(26)と反応させ、次いで、塩酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸を加えて反応を続けることによって、化合物(27)を得ることができる。この反応は、酸を加える前に一旦中間体を精製し、2段階で行っても良い。

\*20



(各記号は前記と同義である。)

【0092】[1] 工程4A-1

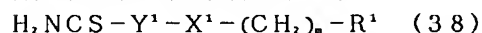
化合物(33)は、化合物(2)と下記式で示されるヒドラジン化合物(37)



( $R^4$ は前記と同義である。)を工程1A-2と同様の方法で反応させることによって得ることができる。

【0093】[2] 工程4A-2

化合物(34)は、先の工程3-2の方法に従って、化合物(33)と下記化合物(38)



(各記号は前記と同義である。)を反応させることによ

\*【0089】[3] 工程3-3

この工程は化合物(27)の脱アミノ保護基反応あり、化合物(28)は、化合物(27)を工程1A-6と同様の方法で反応させることによって得ることができる。

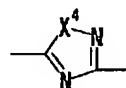
[4] 工程3-4

化合物(28)から化合物(29)の製造は、工程1A-7と同様の方法に従って反応させればよい。

【0090】製造方法4

ここで示す製造方法は一般式〔1〕で表される化合物のうち、環Bが

【化44】



( $R^4$ は前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【0091】製造方法4A ( $X^4$ が $NR^4$ の化合物を所望の場合)

【化45】

って得ることができる。

【0094】[3] 工程4A-3

この工程は化合物(34)の脱アミノ保護基反応であり、化合物(35)は、工程1A-6と同様の方法で反応させることによって得ることができる。

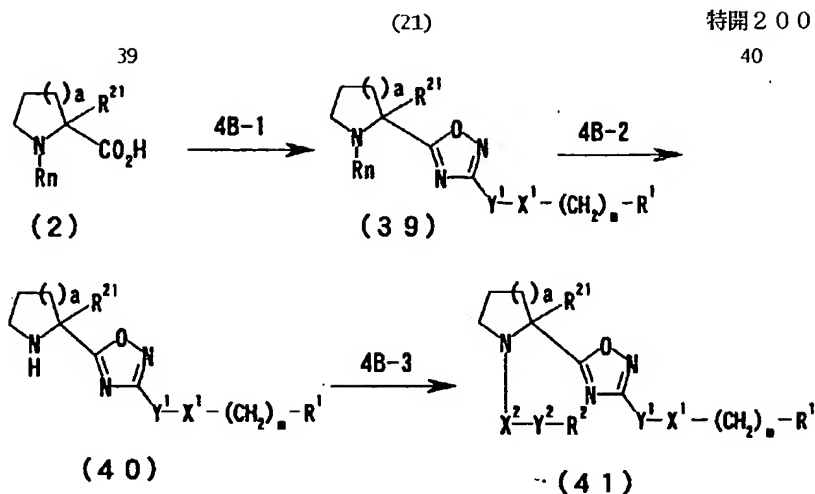
[4] 工程4A-4

化合物(35)から化合物(36)の製造は、工程1A-7と同様の方法で行えばよい。

【0095】製造方法4B ( $X^4$ が酸素原子である化合物を所望の場合)

【化46】



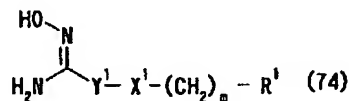


(各記号は前記と同義である。)

【0096】[1] 工程4B-1

化合物(2)を常法によって、酸ハロゲン化物等に変換した後、ジャーナルオブ ヘテロサイクリック ケミストリー1989年 第26巻 125ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で、下記化合物(74)

【化47】



\* (各記号は前記と同義である。)と反応させることによって、化合物(39)を得ることができる。

【0097】[2] 工程4B-2

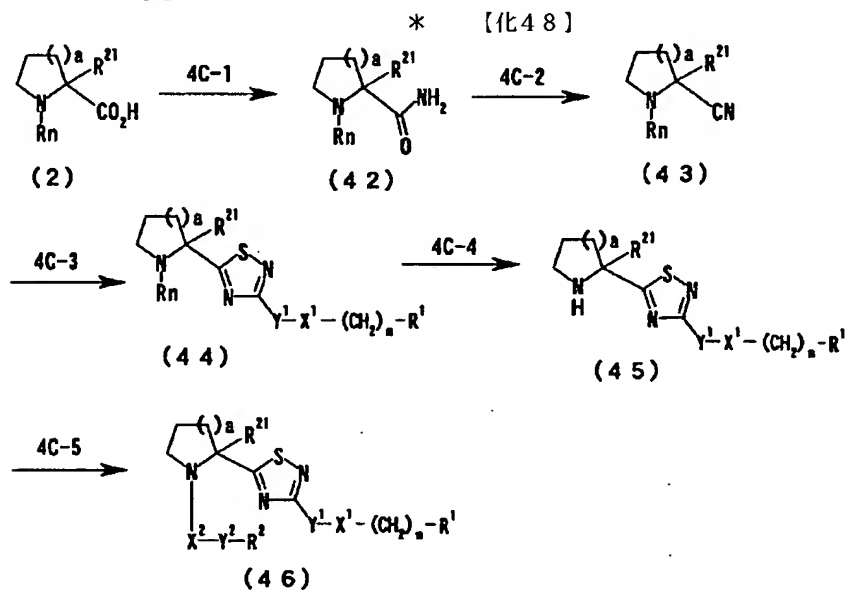
この工程は化合物(39)の脱アミノ保護基反応であり、工程1A-6と同様の方法を行えばよい。

【3】 工程4B-3

20 化合物(40)から化合物(41)の製造は、工程1A-7と同様の方法を行えばよい。

【0098】製造方法4C (X'が硫黄原子である化合物を所望の場合)

【化48】



(各記号は前記と同義である。)

【0099】[1] 工程4C-1

化合物(42)は、工程1A-2で記載した方法とに従って、化合物(2)とアンモニアを反応させることによって得ることができる。

【0100】[2] 工程4C-2

化合物(43)は、化合物(42)をオキシ塩化リン、チオニルクロリド等により脱水するか、又はテトラヘドロン レター 1990年 第31巻 7475ページ 50

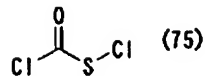
記載の方法又はそれに準拠した方法によって得ることができる。

【0101】[3] 工程4C-3

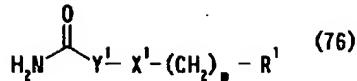
化合物(44)は、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 1984年 第49巻 2165ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で下記化合物(75)及び(76)

【化49】

41



【化50】



(各記号は前記と同義である。)を反応させ、次いで化合物(43)と反応させることによって得ることができる。

【0102】[4] 工程4C-4

この工程は化合物(44)の脱アミノ保護基反応であり、工程1A-6と同様の方法を行えばよい。

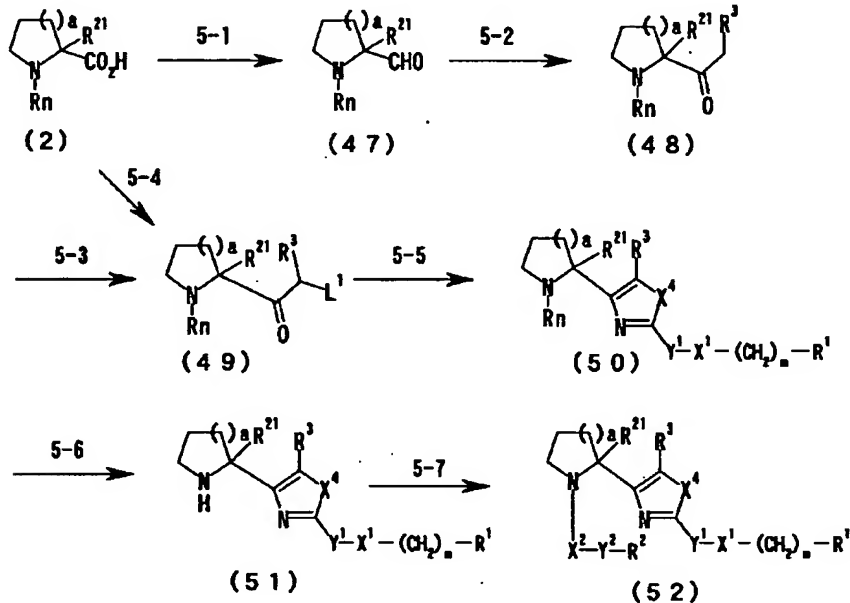
[5] 工程4C-5

10

(R<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【0104】

【化52】



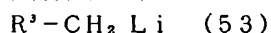
(各記号は前記と同義である。)

【0105】[1] 工程5-1

化合物(47)は、常法に従って化合物(2)をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、等のエーテル系溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等の還元剤でアルコール体とし、その後、ジメチルスルホキシド-三酸化硫黄・ビリジン錯体、ジメチルスルホキシド-オギザリルクロリド、ビリジニウムジクロメート、三酸化クロム等の酸化剤を用い、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、また水溶液中で酸化させることによって得られる。

【0106】[2] 工程5-2

化合物(48)は、化合物(47)を、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、等のエーテル系溶媒中、下記化合物(53)



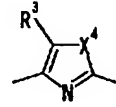
42

\*化合物(45)から化合物(46)の製造は、工程1A-7と同様の方法を行えばよい。

【0103】製造方法5

ここで示す製造方法は一般式[1]で表される化合物のうち、環Bが

【化51】

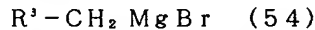


(R<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【0104】

【化52】

(R<sup>3</sup>は前記と同義である。)又はグリニヤール試薬(54)



(R<sup>3</sup>は前記と同義である。)等の金属試薬と反応させ、その後、ジメチルスルホキシド-三酸化硫黄・ビリジン錯体、ジメチルスルホキシド-オギザリルクロリド、ビリジニウムジクロメート、三酸化クロム等の酸化剤を用い、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、また水溶液中で酸化反応を行うことによって得られる。

【0107】[3] 工程5-3

ハロゲン原子等の脱離基(1基)を有する化合物(49)は、化合物(48)を、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸等の極性溶媒中、臭素、臭化銅、N-プロモコハク酸イミド、塩素、

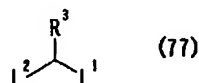
50

N-クロロコハク酸イミド等のハロゲン化剤と反応させることによって得られる。

【0108】[4] 工程5-4

また、化合物(49)は、化合物(2)から常法により調製し得るエステル体をテトラヘドロ ン レターズ 1997年 第38巻 3175ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で、下記化合物(77)

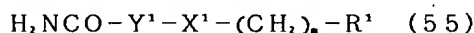
【化53】



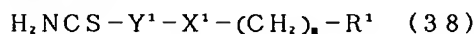
(L<sup>2</sup>はハロゲン原子等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同義である。)と反応させることによって、得ることができる。

【0109】[4] 工程5-5

X<sup>4</sup>が酸素原子である化合物(50)を所望の時は、化合物(49)と下記化合物(55)



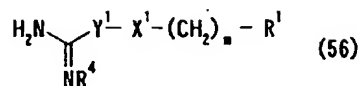
(各記号は前記と同義である。)をジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 1996年 第61巻 6153ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で反応させればよい。また、X<sup>4</sup>が硫黄原子である化合物(50)を所望の場合は、上記化合物(49)と下記化合物(38)



を、ジャーナル オブ アメリカン オーガニック ケミストリー 1937年第59巻 2262ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で反応させればよい。また、X<sup>4</sup>がNR<sup>4</sup>である化合物(50)は、化合物(4

\*9)と下記化合物(56)

【化54】



(各記号は前記と同義である。)をジャーナル オブ アメリカン オーガニック ケミストリー 1984年第106巻 7252ページ記載の方法と同様に、もしくはそれに準拠した方法で反応させることによって得ることができる。

【0110】[5] 工程5-6

この工程は化合物(50)の脱アミノ保護基反応であり、工程1A-6と同様の方法を行えばよい。

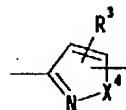
【6】 工程5-7

化合物(51)から化合物(52)の製造は、工程1A-7と同様の方法を行えばよい。

【0111】製造方法6

ここで示す製造方法は一般式〔I〕で表される化合物のうち、環Bが

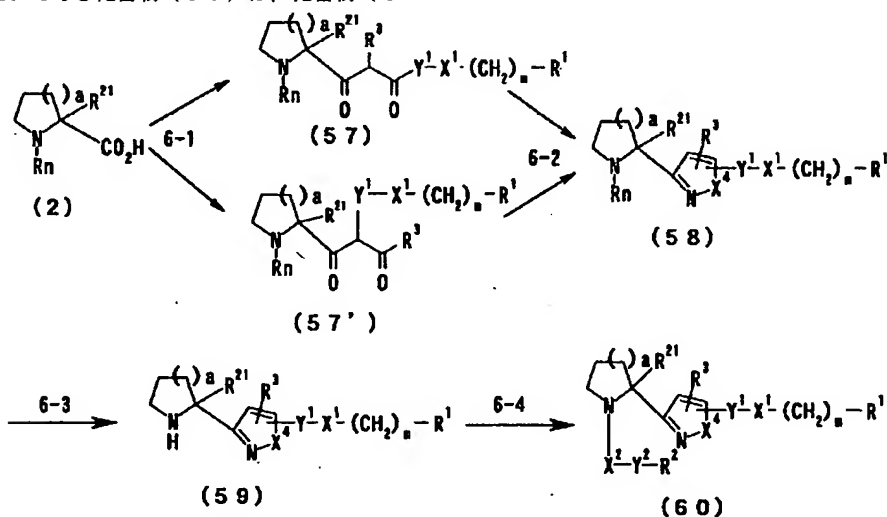
【化55】



(R<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される化合物を製造するのに適する。

【0112】

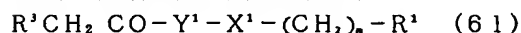
【化56】



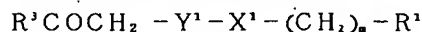
(各記号は前記と同義である。)

【0113】[1] 工程6-1

化合物(57)又は(57')は、化合物(2)をそれぞれ下記化合物(61)又は(62)



(各記号は前記と同義である。)



(各記号は前記と同義である。)と、テトラヘドロ ン 1992年 第48巻 8007ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で反応させることによって得られ

る。

【0114】[2] 工程6-2

化合物(58)は、化合物(57)又は(57')を、  
下記化合物(63)

$\text{HX}'-\text{NH}_2$  (63)

(X'は前記と同義である。)と、ジャーナル オブ  
オーガニック ケミストリー 1995年 第60巻3  
074ページ又はテトラヘドロン 1993年 第49  
巻 8771ページ記載の方法又はそれに準拠した方法  
で反応させることによって得ることができる。

【0115】[3] 工程6-3

この工程は化合物(58)の脱アミノ保護基反応であ  
り、工程1A-6と同様の方法を行えばよい。

【4】 工程6-4

化合物(59)から化合物(60)の製造は、工程1A\*

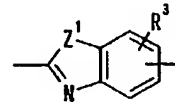
10

\*-7と同様の方法で反応させることによって得ることが  
できる。

【0116】製造方法7

ここで示す製造方法は一般式〔1〕で表される化合物の  
うち、環Bが

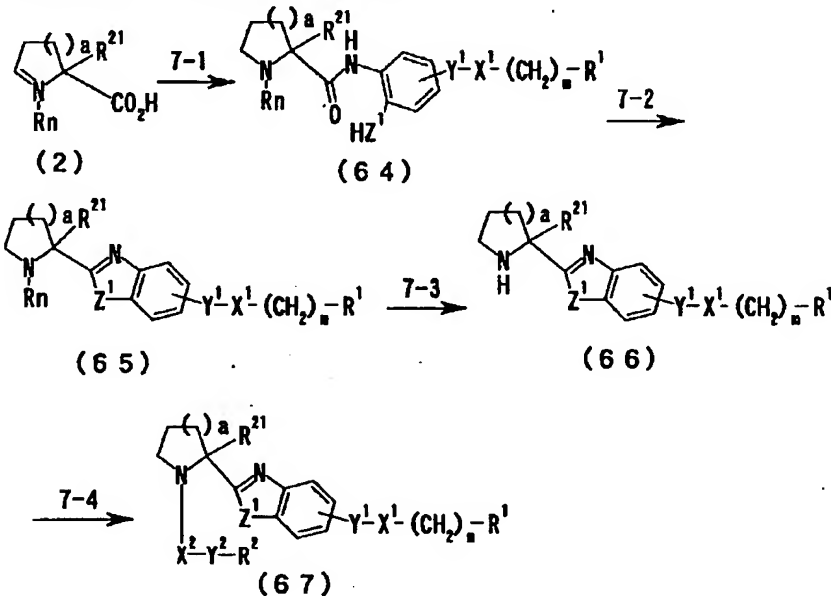
【化57】



(R<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>は前記と同義である。)で表される化合物  
を製造するのに適する。

【0117】

【化58】

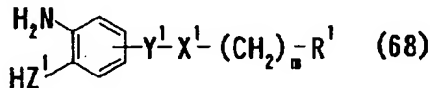


(各記号は前記と同義である。)

【0118】[1] 工程7-1

化合物(64)は、化合物(2)と下記アニリン化合物  
(68)

【化59】



(各記号は前記と同義である。)を工程1A-2で記載  
した方法に従って反応させることによって得られる。

【0119】[2] 工程7-2

化合物(65)は、化合物(64)をトルエン、キシレ  
ン等の芳香族炭化水素系溶媒、エタノール、メタノール

等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサ  
ン等のエーテル系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド  
等の非プロトン性極性溶媒中、塩酸、酢酸、p-トルエン  
スルホン酸等の酸存在下で反応させると得られる。

【0120】[3] 工程7-3

この工程は化合物(65)の脱アミノ保護基反応であ  
り、工程1A-6と同様の方法を行えばよい。

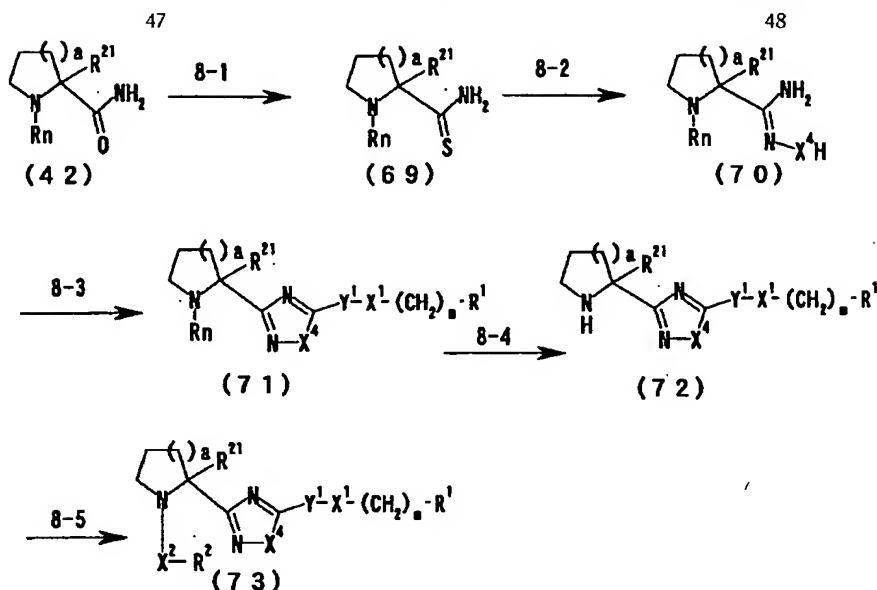
【4】 工程7-4

化合物(66)から化合物(67)の製造は、工程1A  
-7と同様の方法を行えばよい。

【0121】製造方法8

【化60】

40

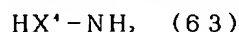


## 【0122】[1] 工程8-1

化合物(69)は、化合物(42)をトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはピリジン溶媒中、ローソン試薬、五硫化二りん等の試薬と反応させることによって得ることができる。

## 【0123】[2] 工程8-2

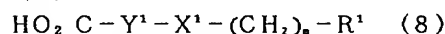
化合物(70)は、化合物(69)をアセトン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、ヨウ化メチルと反応させS-メチル イソチオアミド化合物とし、次いで酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下でトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、下記化合物(63)



と反応させることによって得ることができる。

## 【0124】[3] 工程8-3

化合物(71)は、化合物(70)を、下記化合物(8)



から常法に従って調製される酸ハロゲン化物、酸無水物等とジャーナル オブヘテロサイクリック ケミストリー1989年 第26巻 125ページ記載の方法又はそれに準拠した方法で反応させることによって得ることができる。

## 【0125】[4] 工程8-4

この工程は化合物(71)の脱アミノ保護基反応であり、工程1A-6と同様の方法を行えばよい。

## [5] 工程8-5

化合物(72)から化合物(73)の製造は、工程1A-7と同様の方法で反応させることによって得られる。なお、本発明で使用する原料物質はいずれも公知方法、自体公知の方法、又はそれらに準ずる方法によって、容易に製造できる。

【0126】本発明化合物(1)を塩にする場合は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ベンゼン、トルエン等の溶媒に溶解し、所望の酸又は塩基を溶解させた上記溶媒を加えて、析出する結晶を濾取すればよい。必要に応じて濃縮あるいは乾固させてもよい。

【0127】かくして得られる一般式(1)で示される本発明化合物は優れた神経成長作用を有する。本発明化合物を神経成長剤として用いる場合、通常全身的、あるいは局所的に、経口又は非経口で投与される。

【0128】投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり0.01mg乃至1g好ましくは1mg~50mgの範囲で、一日一回から数回経口あるいは非経口投与される。

【0129】本発明化合物を経口投与のための固体組成物にする場合、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等の剤形が可能である。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、分散剤又は吸着剤等、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶性セルロース、澱粉、ポリビニルヒドリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は無水ケイ酸末等と混合される。

又、組成物は常法に従って、希釈剤以外の添加剤を混合させてもよい。

【0130】錠剤又は丸剤に調製する場合は、必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで皮膜してもよいし、二以上の層で皮膜してもよい。さらに、ゼラチン又はエチルセルロースのような物質のカプセルにしてもよい。

【0131】経口投与のための液体組成物にする場合は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶解剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等の剤形が可能である。用いる希釈剤としては、例えば精製水、エタノール、植物油又は乳化剤等がある。又、この組成物は希釈剤以外に浸潤剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤等のような補助剤を混合させてもよい。

【0132】非経口のための注射剤に調製する場合は、無菌の水性若しくは非水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤または乳化剤を用いる。水性的溶液剤、可溶化剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水シクロデキストリン及びその誘導体、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、トリエチルアミン等の有機アミン類あるいは無機アルカリ溶液等がある。

【0133】水溶性の溶液剤にする場合、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールあるいはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等を用いてもよい。又、可溶化剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、蔗糖脂肪酸エステル等の界面活性剤（混合ミセル形成）、又はレシチンあるいは水添レシチン（リボソーム形成）等も用いられる。又、植物油等非水溶性の溶解剤と、レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油又はポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等からなるエマルジョン製剤にすることもできる。

【0134】非経口投与のためのその他の組成物としては、一つ又はそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、座剤又はベッサリー等にしてもよい。

【0135】

【実施例】本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を、以下の実施例によって具体的に説明する。しかしながら本発明はこれらの実施例に限定されるものでないことは勿論である。なお、%は特にことわりのない限り、重量%を示す。

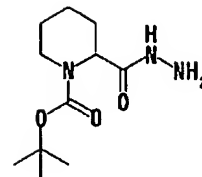
【0136】実施例1

2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-オキソ-エタノイル]-ビペリジン

工程1

N-tert-ブトキシカルボニル-ビペリジン-2-カルボヒドラジド

【化61】

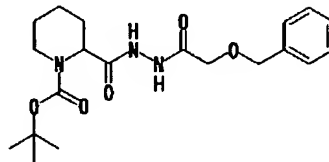


DL-ビペコリン酸(10.0g)のジオキサン(155ml)、水(77ml)混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(78ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(18.6g)を加え、室温で40分攪拌した。反応終了後、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)に溶解した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(10.46g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(14.84g)を加え、室温で30分攪拌した。その後、さらにヒドラジン1水和物(5.6ml)を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:4~0:100)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(6.60g)を得た。

【0137】工程2

N'-ベンジロキシアセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-ビペリジン-2-カルボヒドラジド

【化62】



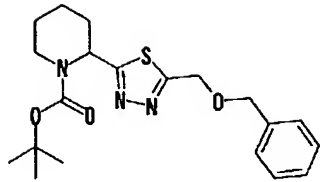
工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-ビペリジン-2-カルボヒドラジド(3.58g)の塩化メチレン(35ml)溶液にピリジン(2.38ml)、ベンジロキシアセチルクロリド(2.32ml)を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:2~1:1)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(3.64g)を得た。

【0138】工程3

2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ビペリジン

【化63】

51

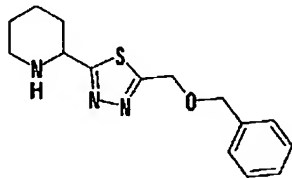


工程2で得られたN'-ベンジロキシアセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-2-カルボヒドラジド (2.74 g) のピリジン (15 ml) 溶液にローソン試薬 (3.40 g) を加え、110℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=17:3~3:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (1.85 g) を得た。

【0139】工程4

2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピペリジン

【化64】

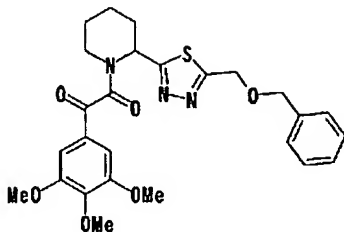


工程3で得られた2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン (1.85 g) のクロロホルム (5 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物 (1.48 g) を得た。

【0140】工程5

2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-オキソエタノイル]ピペリジン

【化65】



特平6-508125公報 (国際公開WO92/19593号明細書) 記載の3,4,5-トリメトキシベンゾイルギ酸 (432 mg) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (24

52

3 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (345 mg) を加え、室温で30分攪拌した。その後、工程4で得られた2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピペリジン (434 mg) を加え、室温で2日攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (600 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.40-1.83(m, 4H), 1.85-2.15(m, 1H), 2.25-2.40(m, 1H), 2.85-2.95(m, 0.17H), 3.15-3.25(m, 0.83H), 3.30-3.40(m, 0.83H), 3.76(s, 0.5H), 3.80(s, 2.5H), 3.83(s, 1H), 3.89(s, 5H), 4.40-4.50(m, 0.17H), 4.62(s, 0.34H), 4.67(s, 1.66H), 4.93(s, 0.34H), 4.98(s, 1.66H), 5.25-5.30(m, 0.17H), 6.14(d, J=4.6Hz, 0.83H), 7.17(s, 0.34H), 7.30-7.42(m, 6H)

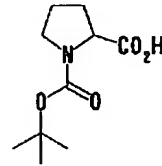
【0141】実施例2

2-(5-ベンジロキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-[2-(フラン-2-イル)-2-オキソエタノイル]ピロリジン

工程1

N-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン

【化66】

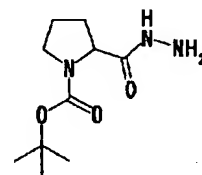


DL-ピロリジン (25 g) の水 (500 ml) 溶液に炭酸水素ナトリウム (40 g)、N-tert-ブチルジカーボネート (50 g) のジオキサン (100 ml) 溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、ジオキサンを留去し、水層をエーテルで洗浄した。その後、水層に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物 (47 g) を得た。

【0142】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化67】

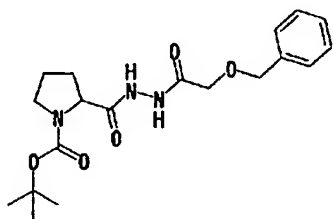


53

工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニルピロリジン(47g)のN,N-ジメチルホルムアミド(500ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(32g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(46g)を加え、室温で30分攪拌した。その後、ベンジロキシカルボニルヒドラジン(40g)を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をエタノール(500ml)に溶解し、7.5%パラジウム-炭素(6g)を加え、3気圧で5時間水素化した。触媒を濾去後、溶媒を留去し得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物(42g)を得た。

【0143】工程3

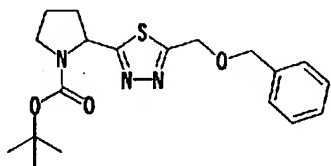
N'-ベンジルオキシセチル-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボヒドラジド  
【化68】



工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボヒドラジド(5.4g)のトルエン(50ml)溶液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、ベンジルオキシセチルクロリド(4.5ml)を加え、30分攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(9g)を得た。

【0144】工程4

2-(5-ベンジルオキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン  
【化69】



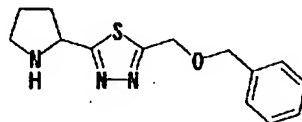
工程3で得られたN'-ベンジルオキシセチル-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボヒドラジド(9g)から、実施例1の工程3と同様に

54

して標題化合物(7.3g)を得た。

【0145】工程5

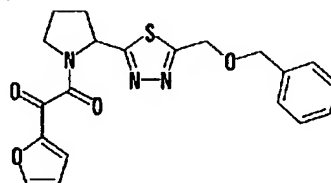
2-(5-ベンジルオキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン  
【化70】



工程4で得られた2-(5-ベンジルオキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン(7.3g)のジオキサン(5ml)溶液に氷冷下、4N-塩化水素-ジオキサン溶液(30ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物(5.8g)を得た。

20 【0146】工程6

2-(5-ベンジルオキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-[2-(フラン-2-イル)-2-オキソエタノイル]ピロリジン  
【化71】



工程5で得られた2-(5-ベンジルオキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン(50mg)、α-オキソ-2-フラン酢酸(30mg)から、実施例1の工程5と同様にして標題化合物(58mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.05-2.65(m, 4H), 3.75-3.90(m, 2H), 4.59(s, 0.6H), 4.66(s, 1.4H), 4.82(s, 0.6H), 4.91(s, 1.4H), 5.65-5.70(m, 0.7H), 5.85-5.90(m, 0.3H), 6.52(d, J=3.6Hz, 0.3H), 6.60(dd, J=3.6, 1.6Hz, 0.7H), 7.29-7.41(m, 5H), 7.51-7.59(m, 1H), 7.62(s, 0.3H), 7.72(s, 0.7H)

【0147】実施例3

1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

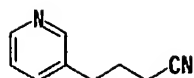
工程1

4-(ピリジン-3-イル)ブタンニトリル  
【化72】

50



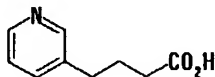
55



3-ピリジンプロパノール (5 ml) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (10.8 ml)、メタンスルホニルクロリド (4.5 ml) を加え、30分攪拌した。反応終了後、氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をジメチルスルホキシド (50 ml) に溶解した。シアン化ナトリウム (3.8 g) を加え70℃で2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:5) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (4.87 g) を得た。

【0148】工程2

4-(ピリジン-3-イル) 酪酸  
【化73】

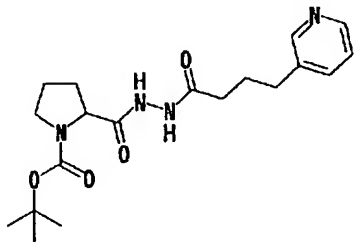


工程1で得られた4-(ピリジン-3-イル) ブタンニトリル (2.87 g) に濃塩酸 (30 ml) を加え、12時間加熱還流した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを5に調整し、食塩を飽和させた。酢酸エチル、クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物 (2.55 g) を得た。

【0149】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[4-(ピリジン-3-イル) ブタノイル] ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化74】



工程2で得られた4-(ピリジン-3-イル) 酪酸 (8.0 g) 及び実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド (11 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (150 ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (7.2 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (10 g)

10

10

20

30

40

50

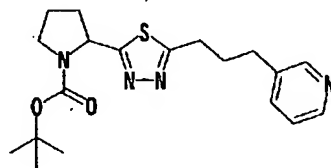
56

を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (15.5 g) を得た。

【0150】工程4

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル) プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ピロリジン

【化75】

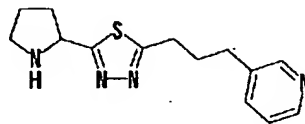


工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[4-(ピリジン-3-イル) ブタノイル] ピロリジン-2-カルボヒドラジド (15.5 g) のピリジン (250 ml) 溶液にローソン試薬 (20 g) を加え、100℃で36時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1~100:4) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (10.2 g) を得た。

【0151】工程5

2-[5-[3-(ピリジン-3-イル) プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ピロリジン

【化76】

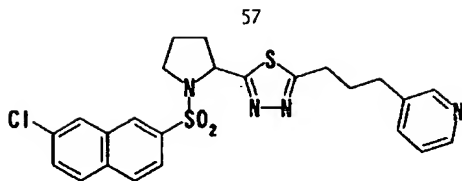


工程4で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル) プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ピロリジン (2 g) から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物 (1.4 g) を得た。

【0152】工程6

1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル) プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル] ピロリジン

【化77】



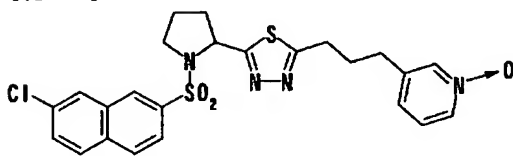
工程5で得られた2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (80 mg) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.081 ml)、国際公開WO97/28129号明細書記載の7-クロロナフト-2-イルスルホニル クロリド (91 mg) を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (110 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.73-1.85(m, 1H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.07-2.17(m, 2H), 2.27-2.39(m, 1H), 2.74(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.07(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.29-3.41(m, 1H), 3.63-3.74(m, 1H), 5.19(dd, J=7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.53(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 7.97-8.00(m, 2H), 8.32(s, 1H), 8.47(brs, 2H)

#### 【0153】実施例4

3-[3-[5-[1-(7-クロロナフトレン-2-スルホニル)ピロリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]プロピル]ピリジン-1-オキシド

#### 【化78】



実施例3の工程6で得られた1-(7-クロロナフトレン-2-スルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (562 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷下、3-クロロ過安息香酸 (270 mg) を加え、6時間攪拌した。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:2~100:5) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (516 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.72-1.85(m, 1H), 1.90-2.05(m, 50

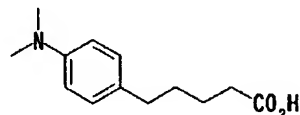
2H), 2.08-2.18(m, 2H), 2.25-2.42(m, 1H), 2.71(t, J=7.4 Hz, 2H), 3.09(t, J=7.4 Hz, 2H), 3.30-3.38(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 5.19(dd, J=7.5, 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.24(m, 2H), 7.62(dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.83-7.90(m, 2H), 7.98-8.01(m, 2H), 8.11(brs, 2H), 8.33(s, 1H)

#### 【0154】実施例5

1-(4-アミノフェニルスルホニル)-2-[5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

#### 工程1

5-(4-ジメチルアミノフェニル)ペンタン酸  
【化79】

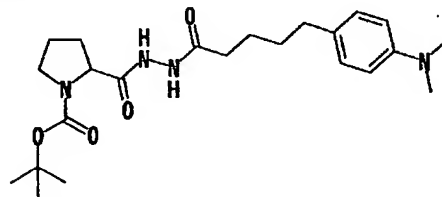


文献 (ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ, 1993年, 第115巻, 7192ページ) 記載の5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸 エチル (8.36 g) のエタノール (80 ml)、テトラヒドロフラン (80 ml) 混合溶液に7.5%パラジウム-炭素 (0.8 g) を加え、常圧下9.5時間水素化した。触媒を濾去後、溶媒を留去して得られた残渣をメタノール (200 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、室温で1.5時間加熱還流した。メタノールを留去後、1N塩酸 (50 ml) 加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物 (6.89 g) を得た。

#### 【0155】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[5-(4-ジメチルアミノフェニル)ペンタノイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド

#### 【化80】



工程1で得られた5-(4-ジメチルアミノフェニル)ペンタン酸 (4.42 g)、実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド (4.57 g) から、実施例3の工程3と同様にして標題化合物 (5.23 g) を得た。

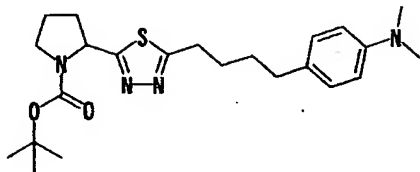
#### 【0156】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4

59

-チアジャゾール-2-イル]ピロリジン

【化81】



工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[5-(4-ジメチルアミノフェニル)ペンタノイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド (5.23 g) から、実施例3の工程4と同様にして標題化合物 (3.10 g) を得た。

【0157】工程4

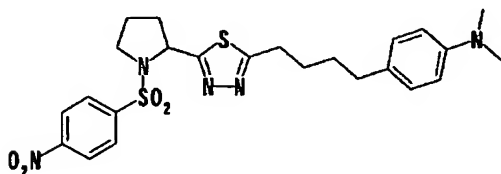
5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル-ピロリジン 【化82】



工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル]ピロリジン (830 mg) から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物 (640 mg) を得た。

【0158】工程5

2-[5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル]-1-(4-ニトロフェニルスルホニル)ピロリジン 【化83】

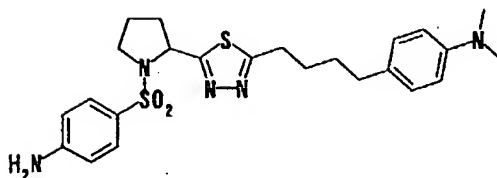


工程4で得られた5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル-ピロリジン (61 mg)、4-ニトロベンゼンスルホニル クロリド (79 mg) から実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (43 mg) を得た。

【0159】工程6

1-(4-アミノフェニルスルホニル)-2-[5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル]ピロリジン 【化84】

60



工程5で得られた2-[5-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル]-1-(4-ニトロフェニルスルホニル)ピロリジン (53 mg) のメタノール (2 ml)、テトラヒドロフラン (2 ml)、水 (2 ml) 混合溶液に塩化アンモニウム (48 mg)、還元鉄 (36 mg) を加え、3時間加熱還流した。さらに塩化アンモニウム (24 mg)、還元鉄 (16 mg) を追加し、2時間加熱還流した後、不溶物を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (44 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.67-2.05(m, 7H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.58(t, J=7.5, Hz, 2H), 2.91(s, 6H), 3.06(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.21-3.29(m, 1H), 3.54-3.60(m, 1H), 4.15(brs, 2H), 5.03-5.06(m, 1H), 6.69(dd, J=11.0, 8.4 Hz, 4H), 7.06(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62(d, J=8.8 Hz, 2H)

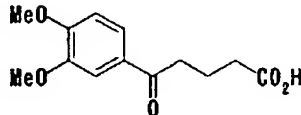
【0160】実施例6

2-[5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジャゾール-2-イル]-1-(3-ニトロフェニルスルホニル)ピロリジン

30 工程1

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-オキソペンタン酸

【化85】

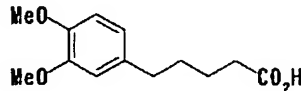


1,2-ジメトキシベンゼン (71 ml) とグルタル酸無水物 (11.8 g) の混合物に氷冷下、塩化アルミニウム (31 g) を少量ずつ加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、水 (200 ml) にあけ、濃塩酸 (50 ml) を加えて析出した固体を濾取、減圧乾燥して標題化合物 (13.5 g) を得た。

【0161】工程2

5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタン酸

【化86】

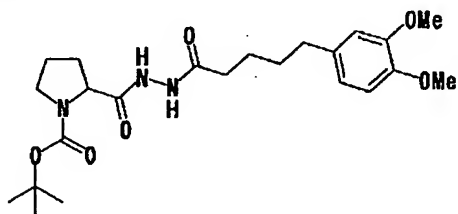


61

工程1で得られた5-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-オキソペンタン酸(13.3g)のトリフルオロ酢酸(88ml)溶液に氷冷下、トリエチルシラン(24.5ml)を滴下し、室温で3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物(10.6g)を得た。

## 【0162】工程3

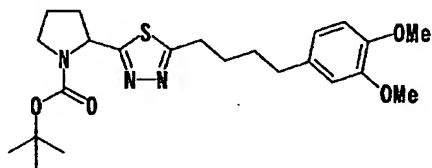
1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタノイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド  
【化87】



工程2で得られた5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタン酸(4.76g)、実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド(4.58g)から、実施例3の工程3と同様にして標題化合物(5.42g)を得た。

## 【0163】工程4

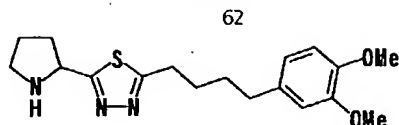
1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン  
【化88】



工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)ペンタノイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド(5.42g)から、実施例1工程3と同様にして標題化合物(4.65g)を得た。

## 【0164】工程5

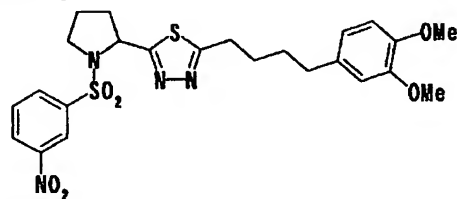
2-[5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン  
【化89】



工程4で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン(1.02g)から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物(637mg)を得た。

## 10 【0165】工程6

2-[5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1-(3-ニトロフェニルスルホニル)ピロリジン  
【化90】



20

工程5で得られた2-[5-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン(67mg)、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(69mg)から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物(93mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.68-1.99(m, 5H), 2.00-2.18(m, 2H), 2.30-2.42(m, 1H), 2.63(t, J=7.4Hz, 2H), 3.09(t, J=7.4Hz, 2H), 3.32-3.42(m, 1H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.88(s, 3H), 5.17-5.25(m, 1H), 6.71-6.82(m, 3H), 7.75(t, J=8.0Hz, 1H), 8.16(d, J=7.8Hz, 1H), 8.45(d, J=8.2Hz, 1H), 8.61(s, 1H)

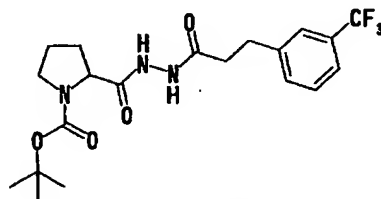
## 【0166】実施例7

2-[5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン

## 工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[3-(3-トリフルオロフェニル)プロピオニル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド

## 【化91】



3-トリフルオロメチルけい皮酸(4g)のエタノール(60ml)溶液に7.5%パラジウム-炭素(0.4g)を加え、常圧下12時間水素化した。触媒を濾去

50

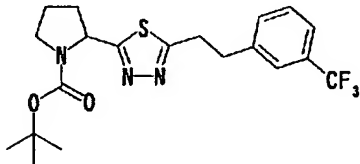
63

後、溶媒を留去し得られた残渣を、N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (2.59 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.68 g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに実施例2の工程2で得られた2-(ヒドラジノカルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.0 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物 (7.0 g) を得た。

【0167】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化92】

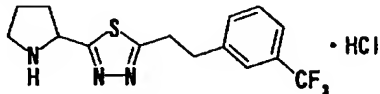


工程1で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[3-(3-トリフルオロフェニル)プロピオン]ピロリジン-2-カルボヒドラジド (7.0 g) から、実施例1の工程3と同様にして標題化合物 (5.6 g) を得た。

【0168】工程3

2-[5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン 塩酸塩

【化93】

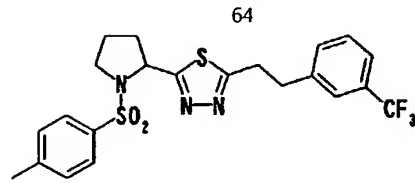


工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (5.6 g) のジオキサン (3 ml) 溶液に4N-塩化水素-ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた固体を酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物 (5.0 g) を得た。

【0169】工程4

2-[5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン

【化94】



工程3で得られた2-[5-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン 塩酸塩 (50 mg)、パラトルエンスルホニル クロリド (30 mg) から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (50 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.65-2.00(m, 3H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.46(s, 3H), 3.18-3.27(m, 2H), 3.36-3.43(m, 1H), 3.58-3.64(m, 1H), 5.06(dd, J=7.5, 2.7Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40-7.55(m, 4H), 7.75(d, J=8.4Hz, 2H)

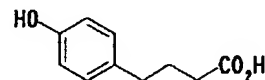
【0170】実施例8

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

工程1

4-(4-ヒドロキシフェニル)酪酸

【化95】

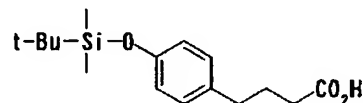


3-(4-メトキシフェニル)酪酸 (8.0 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に氷冷下、1M 3臭化ホウ素 塩化メチレン溶液 (41.2 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。析出した固体を水、塩化メチレンで洗浄、減圧乾燥して標題化合物 (4.58 g) を得た。

【0171】工程2

4-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)酪酸

【化96】



工程1で得られた4-(4-ヒドロキシフェニル)酪酸 (4.58 g) の塩化メチレン (45 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (8.9 ml)、tert-ブチルジメチルシリル クロリド (8.43 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (311 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン (50 ml)、メタノール (25 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加えた。室温で10分攪拌後、2N塩酸で酸性にし、酢酸

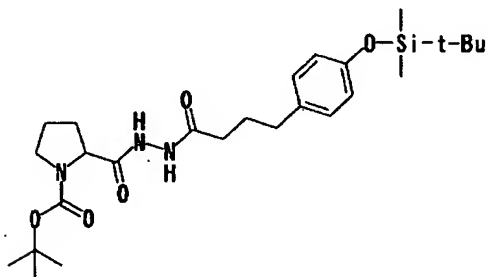
65

エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（7.47g）を得た。

## 【0172】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[4-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化97】

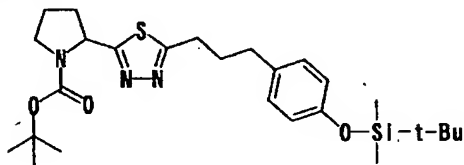


工程2で得られた4-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)酪酸（7.47g）及び実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド（4.0g）から、実施例3の工程3と同様にして標題化合物（3.0g）を得た。

## 【0173】工程4

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化98】



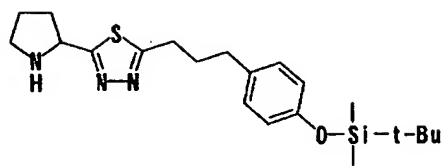
工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[4-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド（3.0g）から、実施例1の工程3と同様にして標題化合物（1.25g）を得た。

## 【0174】工程5

2-5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化99】

66

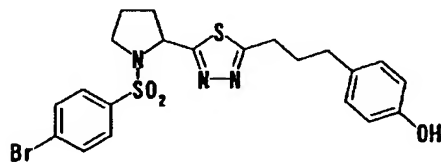


工程4で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン（0.6g）から、実施例2の工程5と同様にして標題化合物（0.32g）を得た。

## 【0175】工程6

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化100】



工程5で得られた2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン（120mg）の塩化メチレン（1ml）溶液にピロリジン（0.048ml）、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド（91mg）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して、得られた残渣をテトラヒドロフラン（1ml）に溶解し、濃塩酸（1ml）を加えて室温で30分攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（110mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.75-2.15(m, 5H), 2.25-2.40(m, 1H), 2.68(t, J=7.4Hz, 2H), 3.06(t, J=7.7Hz, 2H), 3.20-3.32(m, 1H), 3.60-3.70(m, 1H), 5.05-5.15(m, 2H), 6.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 2H), 7.67-7.74(m, 4H)

## 【0176】実施例9

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

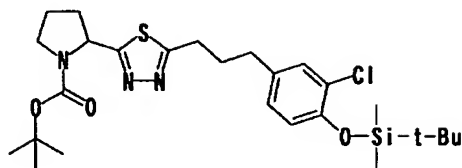
## 工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール

67

ル-2-イル]ピロリジン

【化101】

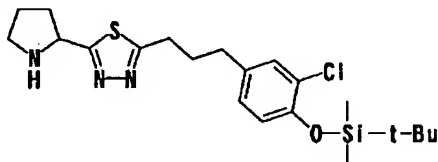


実施例8の工程4で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (495 mg) の90%酢酸 (10 ml) 溶液に氷冷下、tert-ブチル ハイポクロライト (0.21 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (350 mg) を得た。

【0177】工程2

2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化102】

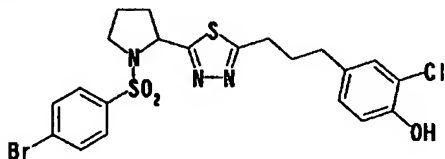


工程1で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (390 mg) から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物 (320 mg) を得た。

【0178】工程3

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化103】



工程2で得られた2-[5-[3-(4-tert-ブ 50

68

チルジメチルシリルオキシ-3-クロロフェニル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (170 mg) から、実施例8の工程6と同様にして標題化合物 (120 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.75-2.15 (m, 5H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.07 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.53 (brs, 1H), 6.93-7.03 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 4H)

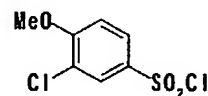
【0179】実施例10

1-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

工程1

3-クロロ-4-メトキシフェニルスルホニル クロリド

【化104】



20

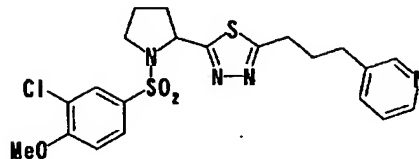
2-クロロアニソール (3.0 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液に氷冷下、クロロスルホン酸 (7.5 ml) を滴下し、室温で30分攪拌した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (4.8 g) を得た。

30

【0180】工程2

1-(3-クロロ-4-メトキシフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化105】



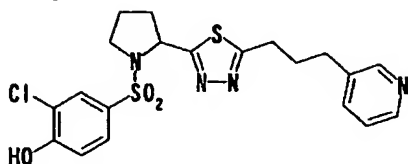
工程1で得られた3-クロロ-4-メトキシフェニルスルホニル クロリド (105 mg) 及び実施例3の工程5で得られた2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (100 mg) から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (150 mg) を得た。

【0181】工程3

1-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

69

ル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン  
【化106】



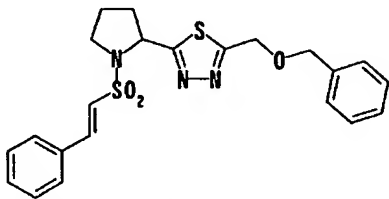
工程2で得られた1-(3-クロロ-4-メトキシフェ  
ニルスルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-  
イル)プロピル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-  
イル]ピロリジン (60 mg) の塩化メチレン (3 m  
l) 溶液に-70℃下、1M 3臭化ホウ素 塩化メ  
チレン溶液 (3 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。  
反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチル  
で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶  
媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー  
(クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、  
減圧乾燥して標題化合物 (40 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.80-2.23(m, 5H), 2.25-2.40(m,  
1H), 2.79(t, J=7.5Hz, 2H), 3.10(t, J=7.5Hz, 2H), 3.27-  
3.37(m, 1H), 3.58-3.68(m, 1H), 5.05-5.15(m, 1H), 7.14  
(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.33(m, 1H), 7.60-7.67(m, 2H),  
7.84(d, J=1.5Hz, 1H), 8.45-8.50(m, 2H)

【0182】実施例11

2-(5-ベンジルオキシメチル-1, 3, 4-チア  
ジアゾール-2-イル)-1-(trans-2-フェニ  
ルエテニル スルホニル)ピロリジン

【化107】



実施例2の工程5で得られた2-(5-ベンジルオキシ  
メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピロ  
リジン (55 mg)、トランス-β-スチレンスルホ  
ニル クロリド (49 mg) から、実施例3の工程6  
と同様にして標題化合物 (83 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.99-2.15(m, 2H), 2.25-2.50(m, 2  
H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.60-3.69(m, 1H), 4.65(s, 2H),  
4.86(s, 2H), 5.20(dd, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 6.75(d, J=15.  
4Hz, 1H), 7.30-7.58(m, 11H)

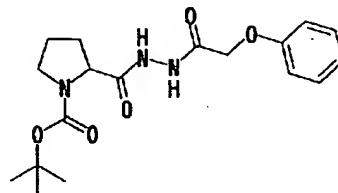
【0183】実施例12

1-ブチルスルホニル-2-(5-フェノキシメチル-  
1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン  
工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-フェノキシ 50

70

アセチル ピロリジン-2-カルボヒドラジド  
【化108】

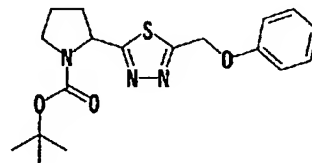


実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカ  
ルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド (2  
g) 及びフェノキシアセチル クロリド (1.45 m  
l) から、実施例2の工程3と同様にして標題化合物  
(2.48 g) を得た。

【0184】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-2-(5-フェノ  
キシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)  
ピロリジン

【化109】

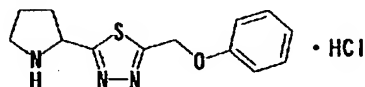


工程1で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-  
N'-フェノキシアセチル ピロリジン-2-カルボ  
ヒドラジド (1.20 g) から、実施例1の工程3と同  
様にして標題化合物 (1.09 g) を得た。

【0185】工程3

2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジ  
アゾール-2-イル)ピロリジン 塩酸塩

【化110】

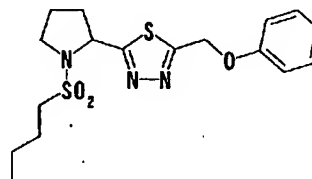


工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-  
2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジア  
ゾール-2-イル)ピロリジン (1.09 g) から、実  
施例7の工程3と同様にして標題化合物 (0.89 g)  
を得た。

【0186】工程4

1-ブチルスルホニル-2-(5-フェノキシメチル-  
1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

【化111】





71

工程3で得られた2-(5-フェノキシメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン 塩酸塩 (65 mg)、1-ブタンスルホニル クロリド (0.034 ml) から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (67 mg) を得た。

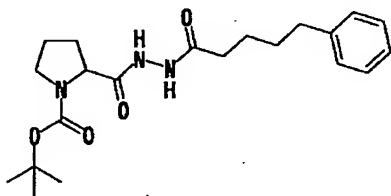
<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.93(t, J=7.3Hz, 3H), 1.35-1.50(m, 2H), 1.72-1.85(m, 2H), 2.08-2.13(m, 2H), 2.40-2.47(m, 2H), 2.97-3.02(m, 2H), 3.56(t, J=6.7Hz, 2H), 5.38(dd, J=6.9, 4.3Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 6.98-7.05(m, 3H), 7.29-7.35(m, 2H)

【0187】実施例13

2-アセチル-3,4-ジヒドロ-7-[2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン-1-スルホニル]-1H-テトラヒドロイソキノリン

工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-(5-フェニルバレリル)ピロリジン-2-カルボヒドラジド  
【化112】

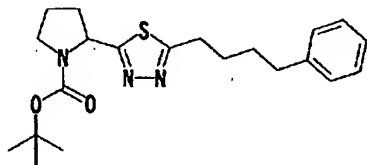


5-フェニルペンタン酸 (4.66 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に塩化チオニル (1.99 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温で2時間攪拌した。この溶液を実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド (5.0 g) の塩化メチレン (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) の混合溶液に加え、室温で2時間攪拌した。2層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物 (7.12 g) を得た。

【0188】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化113】



工程1で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-(5-フェニルバレリル)ピロリジン-2-カルボヒドラジド (500 mg) から、実施例1の工程3

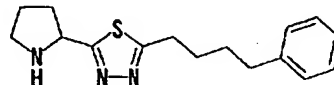
72

と同様にして標題化合物 (370 mg) を得た。

【0189】工程3

2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化114】

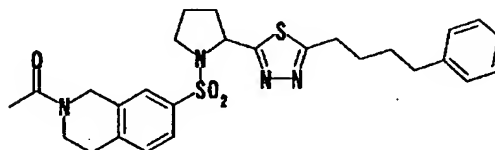


工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (370 mg) から、実施例7の工程3と同様にして標題化合物 (330 mg) を得た。

【0190】工程4

2-アセチル-3,4-ジヒドロ-7-[2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン-1-スルホニル]-1H-テトラヒドロイソキノリン

【化115】



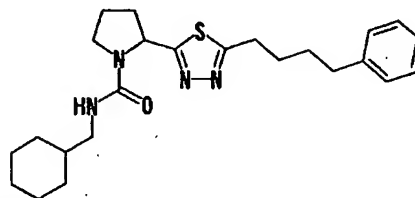
工程3で得られた2-[5-(5-フェニルバレリル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン (43 mg)、米国特許3725388号明細書記載の2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-スルホニルクロリド (61 mg) から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (15 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-2.05(m, 7H), 2.20-2.22(m, 3H), 2.25-2.40(m, 1H), 2.68(t, J=7.3Hz, 2H), 2.90-3.02(m, 2H), 3.09(t, J=7.3Hz, 2H), 3.19-3.21(m, 1H), 3.60-3.90(m, 3H), 4.68-4.92(m, 2H), 5.03-5.11(m, 1H), 7.15-7.35(m, 6H), 7.60-7.70(m, 2H)

【0191】実施例14

1-(N-シクロヘキシルメチル)カルバモイル-2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

【化116】



実施例13の工程3で得られた2-[5-(4-フェニルブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]

73

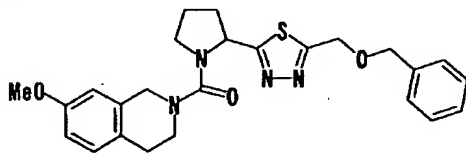
ピロリジン (100 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液にトリホスゲン (50 mg)、トリエチルアミン (0.075 ml) を加え、室温で30分攪拌した。さらに、トリエチルアミン (0.2 ml)、シクロヘキシルメチルアミン (0.18 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=3:1~2:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (98 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.79-0.95(m, 2H), 1.05-1.30(m, 3H), 1.33-1.50(m, 1H), 1.60-1.87(m, 9H), 2.00-2.22(m, 2H), 2.28-2.50(m, 2H), 2.66(t, J=7.2Hz, 2H), 2.95-3.15(m, 4H), 3.42-3.55(m, 2H), 4.61-4.70(m, 1H), 5.28(dd, J=7.5, 3.0Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 3H), 7.25-7.30(m, 2H)

## 【0192】実施例15

2-(5-ベンジルオキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル) ピロリジン

【化117】



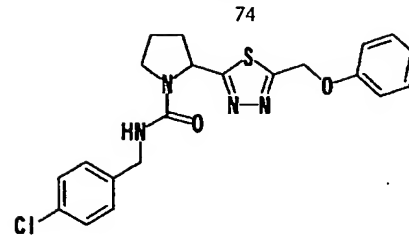
実施例2の工程5で得られた2-(5-ベンジルオキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン (100 mg)、ジャーナル オブメディシナル ケミストリー、1987年、第30巻、2208ページ記載の7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (107 mg) から、実施例14と同様にして標題化合物 (120 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.90-2.15(m, 2H), 2.22-2.35(m, 1H), 2.45-2.57(m, 1H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.85-2.97(m, 1H), 3.34-3.43(m, 1H), 3.47-3.58(m, 1H), 3.60-3.83(m, 5H), 4.61(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.81-4.86(m, 2H), 5.61(t, J=7.8Hz, 1H), 6.63(d, J=2.5Hz, 1H), 6.75(dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27-7.40(m, 5H)

## 【0193】実施例16

1-[N-(4-クロロフェニル)メチル]カルバモイル-2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン

【化118】



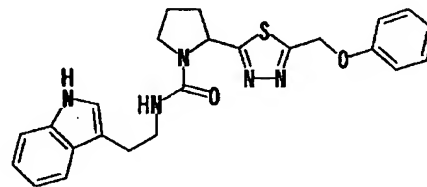
実施例12の工程3で得られた2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン (100 mg)、4-クロロベンジルアミン (0.165 ml) から、実施例14と同様にして標題化合物 (108 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.05-2.55(m, 4H), 3.40-3.60(m, 2H), 4.38(d, J=6.0Hz, 2H), 4.95(brs, 1H), 5.38-5.42(m, 3H), 6.98-7.06(m, 3H), 7.18-7.35(m, 6H)

## 【0194】実施例17

1-[N-[2-(インドール-3-イル)エチル]カルバモイル]-2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン

【化119】



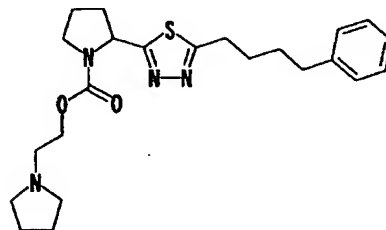
実施例12の工程3で得られた2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン (100 mg)、トリプタミン (70 mg) から、実施例14と同様にして標題化合物 (110 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.97-2.20(m, 2H), 2.23-2.38(m, 1H), 2.40-2.52(m, 1H), 2.96(t, J=6.7Hz, 2H), 3.24-3.40(m, 2H), 3.57(q, J=6.4Hz, 2H), 4.54(brs, 1H), 5.32-5.43(m, 3H), 6.97-7.21(m, 6H), 7.28-7.36(m, 3H), 7.59(d, J=7.7Hz, 1H), 8.06(brs, 1H)

## 【0195】実施例18

2-[5-(4-フェニルブチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]-1-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシカルボニル] ピロリジン

【化120】



実施例13の工程3で得られた2-[5-(4-フェニルブチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]

75

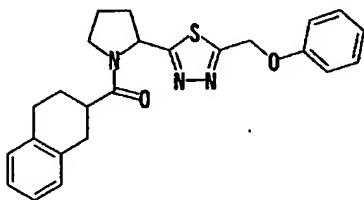
ピロリジン (50 mg)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン (0.082 ml) から、実施例14と同様にして標題化合物 (33 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-2.15 (m, 11H), 2.20-2.85 (m, 9H), 3.07 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.12-4.32 (m, 2H), 5.30 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H)

【0196】実施例19

1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)-2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

【化121】



1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (71 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液にオキザリル クロリド (0.035 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温で2時間攪拌した。この溶液を実施例12の工程3で得られた2-(5-フェノキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン (60 mg) の塩化メチレン (0.5 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) の混合溶液に加え、室温で15時間攪拌した。2層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (25 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.85-2.35 (m, 6H), 2.60-3.20 (m, 5H), 3.60-3.80 (m, 2H), 5.40-5.64 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 7H), 7.28-7.35 (m, 2H)

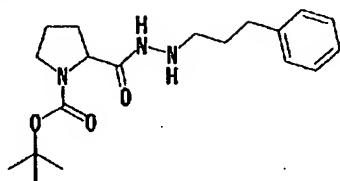
【0197】実施例20

1-[2-(1-メチルシクロヘキシル)-2-オキソエタノイル]-2-[1-(3-フェニルプロピル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピロリジン

工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化122】



実施例2の工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-2-カルボヒドラジド (1

10

30

40

50

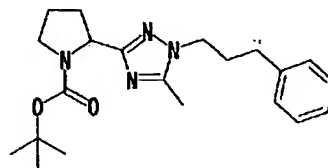
76

g) のトルエン (10 ml) 溶液に3-フェニルプロピオンアルデヒド (0.63 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をエタノール (20 ml) に溶解した。酸化白金 (50 mg) を加え、3気圧下、4日間水素化した。触媒を濾去し、溶媒を留去して標題化合物 (1.51 g) を得た。

【0198】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[1-(3-フェニルプロピル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピロリジン

【化123】

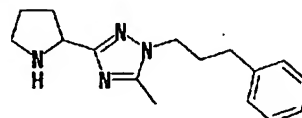


チオアセトアミド (660 mg) のアセトン (4 ml) 溶液にヨウ化メチル (4 ml) を加え、30分加熱還流した。溶媒を留去して得られた固体を、工程1で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-2-カルボヒドラジド (1.51 g)、酢酸ナトリウム (714 mg) のエタノール (20 ml) 溶液に加え、50℃で30分攪拌した。さらに、反応液にカンファースルホン酸 (202 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (850 mg) を得た。

【0199】工程3

2-[1-(3-フェニルプロピル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピロリジン

【化124】



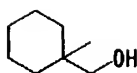
工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[1-(3-フェニルプロピル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピロリジン (850 mg) から、実施例2の工程5と同様にして標題化合物 (580 mg) を得た。

【0200】工程4

(1-メチルシクロヘキシル)メタノール

【化125】

77

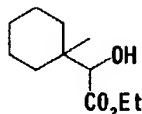


窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（4 g）のエーテル（100 ml）懸濁液に氷冷下、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸（10 g）のエーテル（200 ml）溶液を滴下し、1時間加熱還流した。反応終了後、氷冷下で水（4 ml）、4 N水酸化ナトリウム水溶液（4 ml）、水（12 ml）を順次加えた。不溶物を濾去し、溶媒を留去して標題化合物（10.4 g）を得た。

## 【0201】工程5

（1-メチルシクロヘキシル）-ヒドロキシ酢酸 エチルエステル

## 【化126】

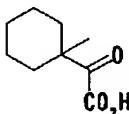


工程4で得られた（1-メチルシクロヘキシル）メタノール（10.3 g）の塩化メチレン（500 ml）溶液にピリジニウムジクロメート（40 g）を加え、室温で12時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をメタノール（100 ml）に溶解した。そこへアセトン シアノヒドリン（14.5 ml）、炭酸カリウム（3.3 g）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して水を加え、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を濃塩酸（100 ml）、ジオキサン（30 ml）に溶解し、24時間加熱還流した。溶媒を留去してエタノール（150 ml）、濃硫酸（0.63 ml）を加え、さらに24時間加熱還流した。エタノールを留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（5.36 g）を得た。

## 【0202】工程6

（1-メチルシクロヘキシル）オキソ酢酸

## 【化127】



工程5で得られた（1-メチルシクロヘキシル）-ヒドロキシ酢酸 エチルエステル（5.36 g）の四塩化炭素（80 ml）溶液に加熱還流下、臭素（2.8 ml）の四塩化炭素（40 ml）溶液を1時間かけて滴下した。反応終了後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、

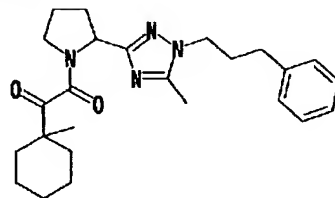
78

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣にメタノール（30 ml）、2 N水酸化ナトリウム水溶液（27 ml）を加え、室温で30分攪拌した。メタノールを留去し、水層をエーテルで洗浄した。濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物（4.1 g）を得た。

## 【0203】工程7

1-[2-(1-メチルシクロヘキシル)-2-オキソエタノイル]-2-[1-(3-フェニルプロピル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピロリジン

## 【化128】



工程3で得られた2-[1-(3-フェニルプロピル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピロリジン（40 mg）、工程6で得られた（1-メチルシクロヘキシル）オキソ酢酸（30 mg）から、実施例1の工程5と同様にして標題化合物（50 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.15(s, 1H), 1.29(s, 2H), 1.32-1.60(m, 8H), 1.71-2.30(m, 11H), 2.60-2.65(m, 2H), 3.59-3.82(m, 2H), 3.93-3.97(m, 2H), 5.21-5.24(m, 1H), 7.14-7.29(m, 5H)

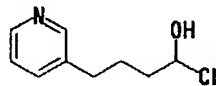
## 【0204】実施例21

1-(4-プロモフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]チアゾール-2-イル]ピロリジン

## 工程1

2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-3-イル)パレロニトリル

## 【化129】



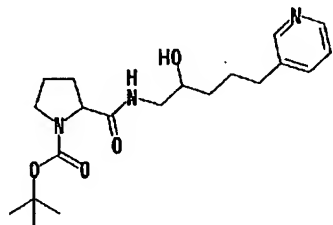
特表平6-508125号公報記載の3-(3-ピリジル)-1-プロピルアルデヒド（1.5 g）のメタノール（15 ml）にアセトン シアノヒドリン（1.85 ml）、炭酸カリウム（0.4 g）を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを留去し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物（1.55 g）を得た。

## 【0205】工程2

79

1-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-3-イル)ペンチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

【化130】

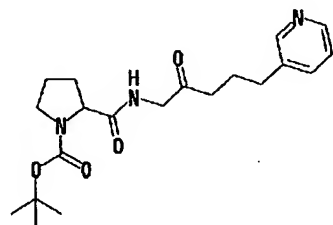


窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (215 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に氷冷下、工程1で得られた2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-3-イル)バレロニトリル (500 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、1時間加熱還流した。反応終了後、氷冷下で水 (0.25 ml)、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 ml)、水 (0.75 ml) を順次加えた。不溶物を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、実施例2の工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニルプロリン (610 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (422 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (600 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に加えた。室温で12時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1~10:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (730 mg) を得た。

【0206】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イル)ペンチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

【化131】



工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-3-イル)ペンチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (730 mg) のジメチルスルホキシド (6 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.68 ml)、三酸化硫黄-ピリジン錯体 (370 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終

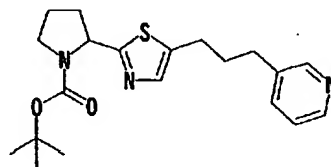
80

了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標題化合物 (750 mg) を得た。

【0207】工程4

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]チアゾール-2-イル]ピロリジン

【化132】

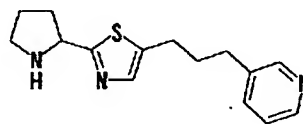


工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イル)ペンチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (750 mg) から、実施例3の工程4と同様にして標題化合物 (300 mg) を得た。

【0208】工程5

2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]チアゾール-2-イル]ピロリジン

【化133】

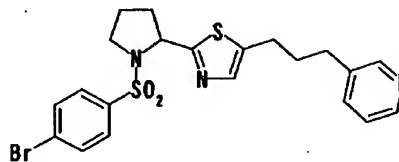


工程4で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]チアゾール-2-イル]ピロリジン (300 mg) から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物 (200 mg) を得た。

【0209】工程6

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]チアゾール-2-イル]ピロリジン

【化134】



工程5で得られた2-[5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]チアゾール-2-イル]ピロリジン (200 mg)、4-ブロモベンゼンスルホンクロリド (225 mg) から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (170 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.62-2.02 (m, 5H), 2.15-2.27 (m,

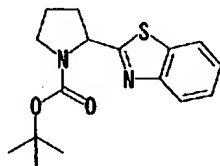
1H), 2.69(t, J=7.7Hz, 2H), 2.82(t, J=7.5Hz, 2H), 3.21-3.33(m, 1H), 3.55-3.68(m, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.50-7.52(m, 1H), 7.64-7.72(m, 4H), 8.46(brs, 2H)

【0210】実施例22

2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン

工程1

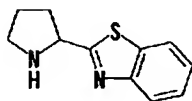
1-tert-ブトキシカルボニル-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン  
【化135】



実施例2の工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニルピロリジン (500mg) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール (377mg) を加え、室温で1時間攪拌した。その後さらに、2-アミノチオフェノール (0.37ml)、酢酸 (1ml) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=8:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (600mg) を得た。

【0211】工程2

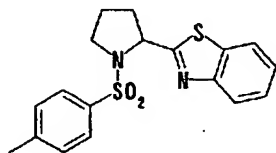
2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン  
【化136】



工程1で得られ得た1-tert-ブトキシカルボニル-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン (300mg) から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物 (200mg) を得た。

【0212】工程3

2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピロリジン  
【化137】



工程2で得られた2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン (100mg)、パラートルエンシルホニル クロリド (113mg) から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物 (150mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-1.85(m, 1H), 1.87-2.07(m, 2H), 2.20-2.32(m, 1H), 2.44(s, 3H), 3.25-3.36(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 5.17(dd, J=7.8, 2.7Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 2H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.88(d, J=7.8Hz, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 1H)

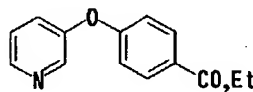
10 【0213】実施例23

1-ベンジルスルホニル-2-[5-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

工程1

4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸 エチルエステル

【化138】

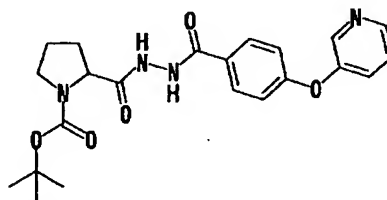


3-ピリジノール (3g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (1.89g) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに4-フルオロ安息香酸エチル (6.9ml) を加え、100℃で8時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。2層を分離し、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (3g) を得た。

【0214】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化139】



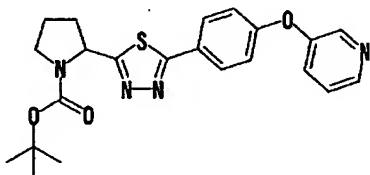
工程1で得られた4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸 エチルエステル (1.5g) のエタノール (5ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (4.6ml) を加え、10分加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解後、4N塩化水素-ジオキサン (2.5ml) で中和した。その溶液に実施例2の工程2で得られた2-(ヒドラジノカル

ボニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.4g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(920mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.3g)を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物(2.3g)を得た。

## 【0215】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

## 【化140】

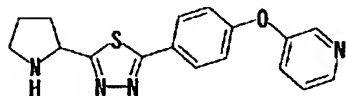


工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボヒドラジド(2.3g)から、実施例1の工程3と同様にして標題化合物(800mg)を得た。

## 【0216】工程4

2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

## 【化141】

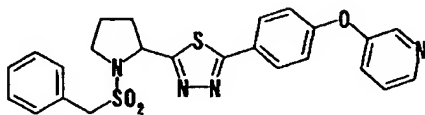


工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン(400mg)から、実施例1の工程4と同様にして標題化合物(290mg)を得た。

## 【0217】工程5

1-ベンジルスルホニル-2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

## 【化142】



工程4で得られた2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-

2-イル]ピロリジン(90mg)、α-トルエンスルホンイルクロリド(65mg)から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物(95mg)を得た。

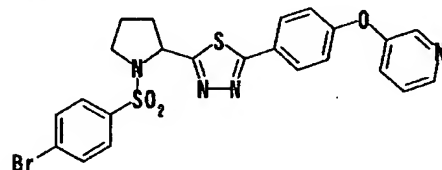
<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.97-2.30(m, 3H), 2.40-2.50(m, 1H), 3.35-3.48(m, 2H), 4.36(s, 2H), 5.08(dd, J=7.7, 2.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=6.8, 2.0Hz, 2H), 7.30-7.48(m, 7H), 7.91(dd, J=6.8, 2.0Hz, 2H), 8.45-8.48(m, 2H)

## 【0218】実施例24

3-[4-[5-[1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]フェノキシ]ピリジン-1-オキシド 工程1

1-(4-プロモフェニルスルホニル)-2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン

## 【化143】

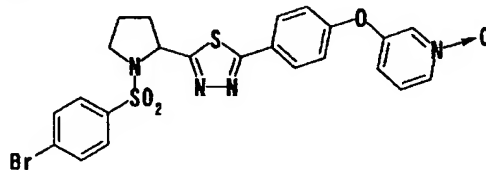


20

実施例23の工程4で得られた2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン(150mg)、4-プロモベンゼンスルホニルクロリド(130mg)から、実施例3の工程6と同様にして標題化合物(220mg)を得た。

## 【0219】工程2

3-[4-[5-[1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピロリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]フェノキシ]ピリジン-1-オキシド 【化144】



40 工程1で得られた1-(4-プロモフェニルスルホニル)-2-[5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピロリジン(170mg)から、実施例4と同様にして標題化合物(170mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.80-1.95(m, 1H), 1.97-2.15(m, 2H), 2.38-2.52(m, 1H), 3.21-3.33(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 5.13-5.16(m, 1H), 6.97(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.17(d, J=8.8Hz, 2H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.70-7.70(m, 4H), 7.99-8.08(m, 4H)

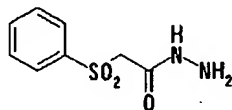
## 【0220】実施例25

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-(5-フェニルスルホニルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

#### 工程1

フェニルスルホニル アセトヒドラジド

【化145】

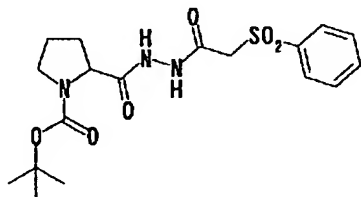


フェニルスルホニル酢酸 メチルエステル (10 g) のエタノール (30 ml) 溶液にヒドラジン1水和物 (6.8 ml) を加え、100℃で40分攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物 (10.16 g) を得た。

#### 【0221】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-フェニルスルホニルアセチル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化146】

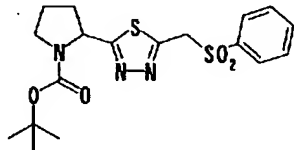


実施例2工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-ブロリン (9.13 g) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (13.6 ml)、イソブチル クロロカーボネート (6.1 ml) を加え、室温で30分攪拌した。再度氷冷し、工程1で得られたフェニルスルホニル アセトヒドラジド (10.16 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過後、溶媒を留去し得られた残渣にイソプロパノール-ヘキサン (5:1) を加え、結晶化させた。結晶をろ取し、減圧乾燥して標題化合物 (10.45 g) を得た。

#### 【0222】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-2-(5-フェニルスルホニルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

【化147】

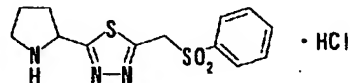


工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-フェニルスルホニルアセチル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド (10.4 g) から、実施例3の工程4と同様にして標題化合物 (13.0 g) を得た。

#### 【0223】工程4

2-(5-フェニルスルホニルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン 塩酸塩

【化148】

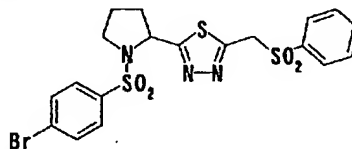


工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-(5-フェニルスルホニルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン (2.11 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を留去し、メタノール (50 ml)、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (3.9 ml) を加え、室温でしばらく攪拌した。再度、溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。析出した結晶をろ取、減圧乾燥して標題化合物 (1.31 g) を得た。

#### 【0224】工程5

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2-(5-フェニルスルホニルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

【化149】



工程4で得られた2-(5-フェニルスルホニルメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン 塩酸塩 (56 mg) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた。さらに、4-ブロモベンゼンスルホニル クロリド (41 mg) を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、2層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:3) で精製し、減圧乾燥して標題化合物 (31 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.78-2.18(m, 3H), 2.22-2.32(m, 1H), 3.21-3.30(m, 1H), 3.62-3.72(m, 1H), 4.82(s, 1H), 4.83(s, 1H), 5.06(dd, J=8.1, 3.3 Hz, 1H), 7.54(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.67(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.72(s, 4H), 7.79(d, J=8.1 Hz, 2H)

#### 【0225】実施例26

N-[5-[1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)ピロリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル-3-ピリジンカルボキサミド

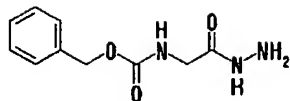
#### 工程1

ベンジロキシカルボニルアミノ-アセトヒドラジド 塩



酸塩

【化150】

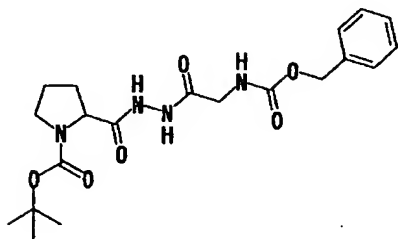


N-ベンジロキシカルボニル-グリシン (6.28 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に, tert-ブトキシカルボニルヒドラジン (4.34 g), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (4.90 g), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (6.90 g) を加え, 室温で5時間攪拌した。反応終了後, 溶媒を留去し水を加え, 酢酸エチルで抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液, 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣に, 4規定塩化水素-ジオキサン溶液 (50 ml) を加え, 室温で30分攪拌した。反応終了後, ジイソプロピルエーテル (150 ml) を加え, 析出した結晶をろ取, 減圧乾燥して標題化合物 (7.16 g) を得た。

【0226】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-ベンジロキシカルボニルアミノアセチル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化151】



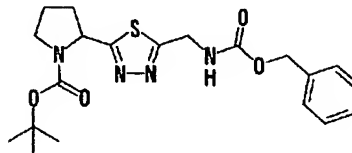
工程1で得られたベンジロキシカルボニルアミノアセトヒドラジド 塩酸塩 (7.16 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に氷冷下で, N-メチルモルホリン (3.10 ml), 実施例2工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-プロリン (5.94 g), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (4.50 g), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (6.30 g) を加え, 室温で12時間攪拌した。反応終了後, 溶媒を留去し水を加え, 酢酸エチルで抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液, 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣にヘキサンを加え, 生じた固体をろ取, 減圧乾燥して標題化合物 (6.60 g) を得た。

【0227】工程3

2-(5-ベンジロキシカルボニルアミノメチル-1,

3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン

【化152】

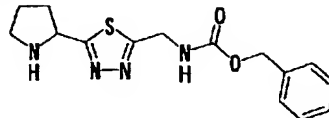


10 工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-ベンジロキシカルボニルアミノアセチル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド (4.20 g) のピリジン (80 ml) 溶液に, ローソン試薬 (4.07 g) を加え, 100℃で9時間攪拌した。溶媒を留去し, 水を加え, 酢酸エチルで抽出した。全有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液, 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:3~1:4) で精製し, 減圧乾燥して標題化合物 (3.63 g) を得た。

【0228】工程4

2-(5-ベンジロキシカルボニルアミノメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン

【化153】

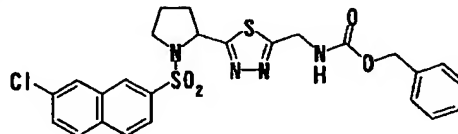


30 工程3で得られた2-(5-ベンジロキシカルボニルアミノメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン (3.63 g) から実施例1工程4と同様にして標題化合物 (2.84 g) を得た。

【0229】工程5

1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-(5-ベンジロキシカルボニルアミノメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン

【化154】



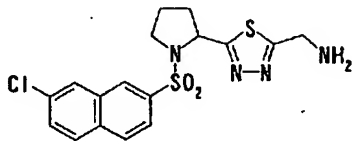
工程4で得られた2-(5-ベンジロキシカルボニルアミノメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピロリジン (507 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に, 特許 (WO 97/28129) 記載の7-クロロナフト-2-イルスルホニル クロリド (464 mg) を加え, 室温で3時間攪拌した。反応終了後, 溶媒を留

去し、酢酸エチルを加えた。有機層を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝1：1）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（706mg）を得た。

【0230】工程6

1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

【化155】

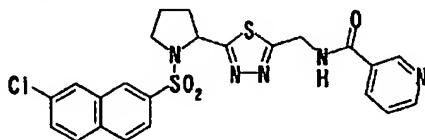


工程5で得られた1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-(5-ベンジロキシカルボニルアミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン（678mg）に、25% 臭化水素酸-酢酸溶液（6ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、ジイソプロピルエーテル（50ml）を加え、析出した結晶をろ取した。結晶を1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた結晶をろ取、減圧乾燥して標題化合物（472mg）を得た。

【0231】工程7

N-[5-[1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)ピロリジン-2-イル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル-3-ピリジんカルボキサミド

【化156】



工程6で得られた1-(7-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-(5-アミノメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン（164mg）のピリジン（2ml）溶液に、ニコチノイルクロリド塩酸塩（143mg）を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（3ml）を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（183mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.70-1.88(m, 1H), 1.90-2.10(m,

2H), 2.19-2.31(m, 1H), 3.27-3.37(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 4.94-5.08(m, 2H), 5.21(dd, J=7.5, 3.0Hz, 1H), 7.43(dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.55(brt, 1H), 7.61(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.85(td, J=9.0, 2.4Hz, 2H), 7.97-7.99(m, 2H), 8.21(dt, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.75-8.77(m, 1H), 9.10(s, 1H)

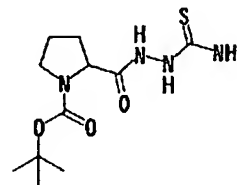
【0232】実施例27

2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)ピロリジン

工程1

1-tert-ブトキシカルボニル-N'-チオカルバモイル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド

【化157】

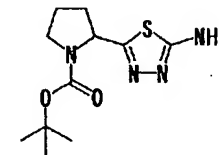


実施例2工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン（20g）のテトラヒドロフラン（200ml）溶液に、氷冷下、トリエチルアミン（19.5ml）、イソブチルクロロホルメート（13.3ml）を加え、30分攪拌した。さらに、チオセミカルバジド（8.9g）を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥して標題化合物（30g）を得た。

【0233】工程2

1-tert-ブトキシカルボニル-2-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン

【化158】

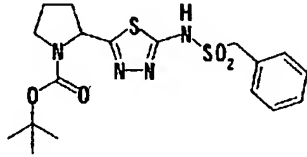


濃硫酸（80ml）に工程1で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-N'-チオカルバモイル-ピロリジン-2-カルボヒドラジド（30g）を1時間かけて少しずつ加え、室温で48時間攪拌した。反応終了後、氷水にあげ、水酸化ナトリウムで中和した。そこへ、テトラヒドロフラン（200ml）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（25g）を加え、室温で1時間攪拌した。2層を分離し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し得られた結晶を、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物（13g）を得た。

## 【0234】工程3

2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン

【化159】

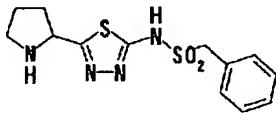


工程2で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン(500mg)のピリジン(5ml)溶液に、ベンジルスルホニルクロリド(530mg)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1~1:1)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(470mg)を得た。

## 【0235】工程4

N-[5-(ピロリジン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンジルスルホンアミド塩酸塩

【化160】

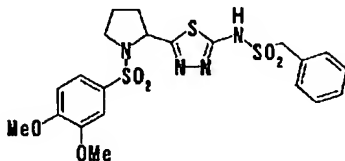


工程3で得られた2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン(400mg)から実施例7工程3と同様にして標題化合物(320mg)を得た。

## 【0236】工程5

2-(5-ベンジルスルホニルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1-(3, 4-ジメトキシフェニルスルホニル)ピロリジン

【化161】



工程4で得られたN-[5-(ピロリジン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンジルスルホンアミド塩酸塩(60mg)のピリジン(1ml)溶液に、3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル

クロリド(47mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(44mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.55-2.00(m, 4H), 3.10-3.19(m, 1H), 3.30-3.45(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.39(s, 2H), 4.90(dd, J=7.8, 3.3Hz, 1H), 7.16-7.46(m, 8H), 13.96(brs, 1H)

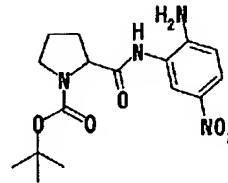
## 【0237】実施例28

N-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-5-イル]-ベンズアミド

## 工程1

N-(2-アミノ-5-ニトロフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボキサミド

【化162】

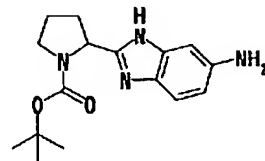


実施例2工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン(15.77g)のテトラヒドロフラン(350ml)溶液に氷冷下で、トリエチルアミン(20.9ml)、イソブチルクロロホルメート(9.8ml)を加え、室温で1時間攪拌した。その後、4-ニトロ-1, 2-フェニレンジアミン(12.54g)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた結晶をろ取、減圧乾燥して標題化合物(20.58g)を得た。

## 【0238】工程2

2-(5-アミノ-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン

【化163】



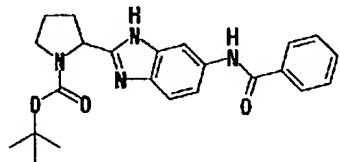
工程1で得られたN-(2-アミノ-5-ニトロフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボキサミド(20.48g)を酢酸(200

m l) に溶解し、90℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノール(200ml)、7.5%パラジウム-炭素(4g)を加え、常圧下18時間水素化した。触媒をろ去、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(17.02g)を得た。

#### 【0239】工程3

N-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-5-イル]-ベンズアミド

【化164】



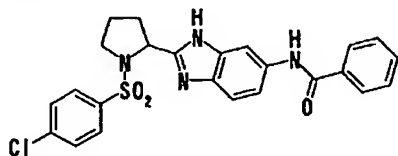
工程2で得られた2-(5-アミノ-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン(626mg)を塩化メチレン(3ml)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(7ml)、塩化ベンゾイル(0.29ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(490mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.08(s, 6H), 1.40(s, 3H), 1.85-2.10(m, 3H), 2.20-2.40(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1H), 3.52-3.68(m, 1H), 4.85-5.00(m, 1H), 7.35-7.65(m, 5H), 7.97(d, J=7.7Hz, 2H), 8.09(brs, 1H), 10.15-10.25(m, 1H), 12.10-12.25(m, 1H).

#### 【0240】実施例29

N-[2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズ[d]イミダゾール-5-イル]-ベンズアミド

【化165】



実施例28工程3で得られたN-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1H

-ベンズ[d]イミダゾール-5-イル]-ベンズアミド(485mg)にトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を留去後、10%塩化水素-メタノール(10ml)を加え、再度溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン(2ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(6ml)に溶解し、4-クロロ-ベンゼンスルホニルクロリド(144mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:7)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(157mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.70-1.87(m, 1H), 1.92-2.12(m, 3H), 3.59-3.70(m, 1H), 4.80-4.90(m, 1H), 7.45-7.65(m, 5H), 7.70(d, J=8.6Hz, 2H), 7.88(d, J=8.6Hz, 2H), 7.96-8.00(m, 2H), 8.12(s, 1H), 10.26(s, 1H), 12.52(br s, 1H).

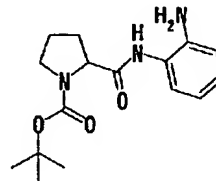
#### 【0241】実施例30

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[1-(3-フェニルプロピル)-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン

#### 工程1

N-(2-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボキサミド

【化166】

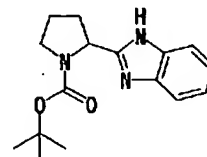


実施例2工程1で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン(21.59g)と1,2-フェニレンジアミン(18.16g)から実施例28工程1と同様にして標題化合物(17.69g)を得た。

#### 【0242】工程2

2-(1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン

【化167】



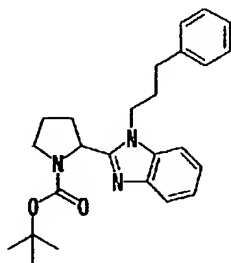
工程1で得られたN-(2-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボキサミド(17.5g)に酢酸(30ml)を加え、80℃で50分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチ

レンで抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた固体をクロロホルム-ヘキサンより再結晶して標題化合物(12.81g)を得た。

【0243】工程3

1-tert-ブトキシカルボニル-2-[1-(3-フェニルプロピル)-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン

【化168】

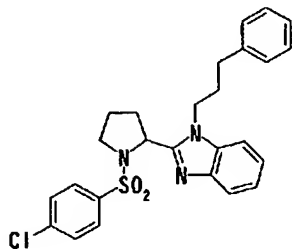


工程2で得られた2-(1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に氷冷下で、水素化ナトリウム(140mg)を加え、室温で30分攪拌した。その後、3-フェニルプロピルブロミド(0.64ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。全有機層を食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(1.79g)を得た。

【0244】実施例31

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[1-(3-フェニルプロピル)-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン

【化169】



実施例30工程3で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-2-[1-(3-フェニルプロピル)-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン(142mg)から実施例29と同様の方法で標題化合物(121mg)を得た。

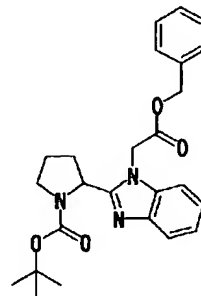
$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.85-2.00(m, 1H), 2.15-2.40(m, 5H), 2.75(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.60-3.70(m, 1H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.38-4.50(m, 1H), 5.05-5.20(m, 1H), 7.15-7.55(m, 12H), 7.56-7.65(m, 1H).

10

【0245】実施例32

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-ベンズ[d]イミダゾール-1-酢酸ベンジル エステル

【化170】

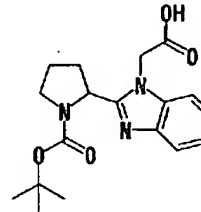


実施例30工程2で得られた2-(1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン(4g)とプロモ酢酸ベンジルエステル(2.66ml)から実施例30工程3と同様の方法で標題化合物(7.14g)を得た。

【0246】実施例33

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-ベンズ[d]イミダゾール-1-酢酸

【化171】



実施例32で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-ベンズ[d]イミダゾール-1-酢酸 ベンジル エステル(5.3g)のエタノール(30ml)溶液に、7.5%パラジウム-炭素(400mg)を加え、常圧下3時間水素化した。触媒をろ去後、溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥して標題化合物(2.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.05(s, 5H), 1.36(s, 4H), 1.80-2.35(m, 4H), 3.20-3.65(m, 2H), 5.00-5.40(m, 3H), 7.15-7.35(m, 2H), 7.50-7.70(m, 2H).

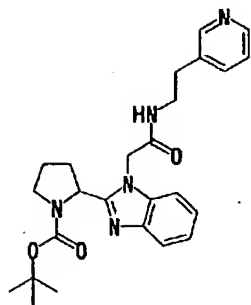
【0247】実施例34

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-N-[2-(3-ピリジル)-エチル]-ベンズ[d]イミダゾール-1-アセトアミド

【化172】

50

97

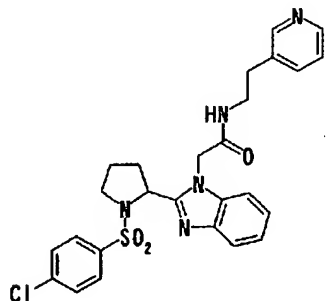


実施例33で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-ベンズ[d]イミダゾール-1-酢酸(500mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(295mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(418mg)、3-(2-アミノエチル)ピリジン(213mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標題化合物(1.03g)を得た。

【0248】実施例35

2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イル]-N-[2-(3-ピリジル)-エチル]-ベンズ[d]イミダゾール-1-アセトアミド

【化173】



実施例34で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-N-[2-(3-ピリジル)-エチル]-ベンズ[d]イミダゾール-1-アセトアミド(432mg)から実施例29と同様の方法で標題化合物(43mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.12-2.38(m, 3H), 2.74(t, J=7.3Hz, 2H), 3.42-3.70(m, 4H), 4.83(d, J=17Hz, 1H), 4.89(t, J=6.9Hz, 2H), 5.07(d, J=17Hz, 1H), 6.40-6.50(m, 1H), 7.05(dd, J=7.8, 4.7Hz, 1H), 7.25-7.40(m, 4H), 7.50(d, J=8.6Hz, 2H), 7.73-7.77(m, 3H), 8.31(s, 1H), 8.35-8.42(m, 1H).

【0249】実施例36

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-

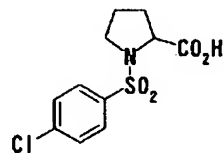
98

(4-フェニルブチルアミノ)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン

工程1

1-(4-クロロフェニルスルホニル)プロリン

【化174】



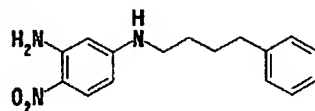
10

DL-プロリン(5.76g)のジオキサン(26ml)、4N水酸化ナトリウム水溶液(26ml)混合溶液に、4-クロロフェニルスルホニルクロリド(11.1g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固体をろ取、減圧乾燥して標題化合物(13.24g)を得た。

20 【0250】工程2

3-アミノ-4-ニトロ-N-(4-フェニルブチル)アニリン

【化175】

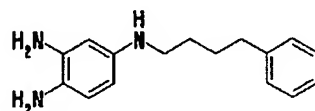


5-クロロ-2-ニトロアニリン(3.45g)に4-フェニルブチルアミン(6.95ml)を加え、180℃で3時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムに溶解してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=3:2)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(4.64g)を得た。

30 【0251】工程3

4-(4-フェニルブチルアミノ)-1,2-フェニレンジアミン

【化176】



40

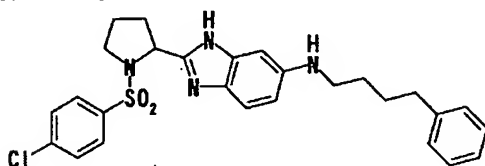
工程2で得られた3-アミノ-4-ニトロ-N-(4-フェニルブチル)アニリン(4.64g)のテトラヒドロフラン(45ml)、エタノール(45ml)混合溶液に7.5%パラジウム-炭素(930mg)を加え、常圧下15時間水素化した。反応終了後、触媒をろ去、溶媒を留去して得られた固体をろ取、減圧乾燥して標題化合物(2.46g)を得た。

【0252】工程4

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-

50

(4-フェニルブチルアミノ)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン  
【化177】



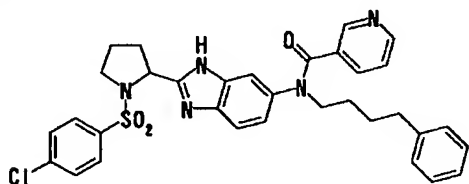
工程1で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)-プロリン(610mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(352mg)を加え、室温で40分攪拌した。その後、工程3で得られた4-(4-フェニルブチルアミノ)-1,2-フェニレンジアミン(538mg)を加え、室温で40分攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣に酢酸(5ml)を加え、90℃で40分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(574mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.95-2.10(m, 1H), 2.68(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.10-3.30(m, 3H), 3.52-3.65(m, 1H), 6.55-6.85(m, 2H), 7.15-7.50(m, 6H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.75-7.85(m, 2H).

【0253】実施例37

N-[2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズ[d]イミダゾール-5-イル]-N-(4-フェニルブチル)-3-ピリジンカルボキサミド

【化178】



実施例36工程4で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-(4-フェニルブチルアミノ)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン(196mg)の塩化メチレン(2ml)溶液に、トリエチルアミン(0.13ml)、ニコチン酸クロリド 塩酸塩(68mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(186mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.50-1.75(m, 5H), 1.91-2.05

(m, 3H), 2.55-2.65(m, 2H), 3.55-3.65(m, 1H), 3.85-4.00(m, 2H), 4.78-4.85(m, 1H), 6.96(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.30(m, 6H), 7.32-7.43(m, 2H), 7.60-7.72(m, 3H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H), 8.30-8.50(m, 2H).

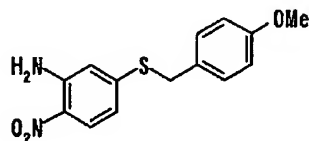
【0254】実施例38

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン

工程1

5-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-2-ニトロアニリン

【化179】

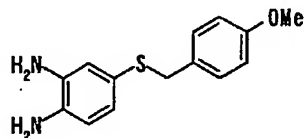


水素化ナトリウム(695mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)懸濁液に、氷冷下で4-メトキシフェニルメチルチオール(2.4ml)を加え、室温で1時間攪拌した。再度氷冷し、5-クロロ-2-ニトロアニリン(2g)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応終了後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗結晶を酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して標題化合物(1.3g)を得た。

【0255】工程2

4-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-1,2-フェニレンジアミン

【化180】

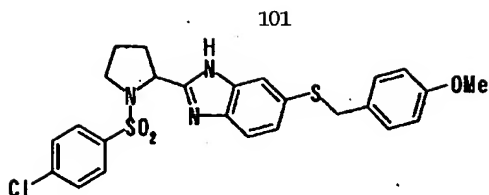


工程1で得られた5-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-2-ニトロアニリン(500mg)に、テトラヒドロフラン(5ml)、エタノール(5ml)、水(2ml)を加え、100℃に加熱し溶解した。還元鉄(481mg)、2規定 塩酸(0.26ml)を加え、1時間加熱還流した。不溶物を濾去後、溶媒を留去して標題化合物(490mg)を得た。

【0256】工程3

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン

【化181】

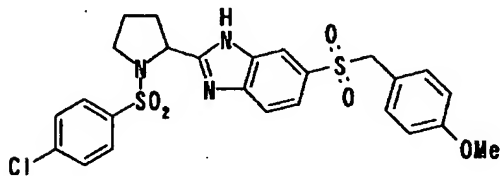


実施例36の工程1で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)プロリン(450mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に塩化チオニル(0.14ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、30分加熱還流した。この溶液を、工程2で得られた4-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-1,2-フェニレンジアミン(490mg)及びトリエチルアミン(1.2ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、減圧乾燥してアミド体(異性体混合物420mg)を得た。このアミド体に酢酸(4ml)を加え、90℃で30分攪拌した。酢酸を留去し得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗結晶を塩化メチレン-エーテルより再結晶して、標題化合物(300mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70-2.07(m, 3H), 2.75-2.90(m, 1H), 3.15-3.30(m, 1H), 3.55-3.65(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.80-4.90(m, 1H), 6.80(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.17(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.35-7.75(m, 4H), 7.83(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H)。

【0257】実施例39

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-(4-メトキシフェニルメチルスルホニル)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン【化182】



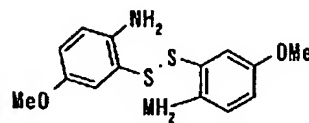
実施例38の工程3で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[5-(4-メトキシフェニルメチルチオ)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン(100mg)の塩化メチレン(1ml)溶液に、0.2M メタクロロ過安息香酸の塩化メチレン溶液(1.95ml)を加え、氷冷下で30分攪拌した。反応終了後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3~1:3)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(90mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70-2.10(m, 3H), 2.75-2.90(m, 1H), 3.20-3.30(m, 1H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.30(s, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 6.77(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.99(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.50-7.65(m, 4H), 7.85(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.85-8.15(m, 1H)。

【0258】実施例40

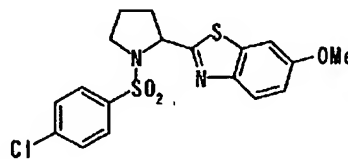
1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-メトキシベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン工程1ジ(2-アミノ-5-メトキシフェニル)ジスルフィド【化183】



水酸化ナトリウム(60g)の水(100ml)溶液に2-アミノ-6-メトキシベンズチアゾール(10g)を加え、24時間加熱還流した。反応終了後、氷水(150ml)にわけ、濃塩酸でpH4~5に調整した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、減圧乾燥して標題化合物(5.5g)を得た。

【0259】工程2

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-メトキシベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン【化184】



実施例36の工程1で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)プロリン(1.86g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に塩化チオニル(0.57ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、1時間加熱還流した。この溶液を、工程1で得られたジ(2-アミノ-6-メトキシフェニル)ジスルフィド(1.0g)とトリエチルアミン(4.5ml)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に加え、室温で二日間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸(20ml)に溶解した。亜鉛末(2.0g)を加え、100℃で2時間攪拌した。酢酸を留去して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、析出した不溶物をろ去した。2層を分離し、有機層



を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1～2：1）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（1.5g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.75–1.90(m, 1H), 1.90–2.15(m, 2H), 2.20–2.35(m, 1H), 3.29–3.38(m, 1H), 3.64–3.73(m, 1H), 3.88(s, 3H), 5.14(dd,  $J=8.0, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.07(d,  $J=9.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46–7.51(m, 2H), 7.79–7.84(m, 3H).

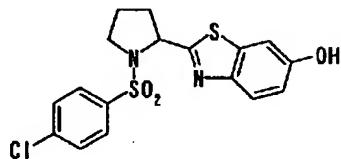
#### 【0260】実施例41

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-(2-フェニルエトキシ)ベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン

#### 工程1

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-ヒドロキシベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン

#### 【化185】

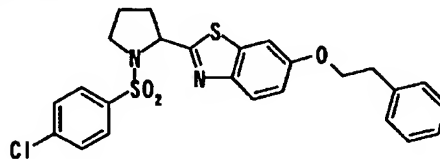


実施例40の工程2で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-メトキシベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン（500mg）の塩化メチレン（5ml）溶液に、1M 3臭化ホウ素の塩化メチレン溶液（1.7ml）を $-70^\circ\text{C}$ で滴下した。室温で1時間攪拌後、1M 3臭化ホウ素の塩化メチレン溶液（1.7ml）を氷冷下で追加し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して標題化合物（200mg）を得た。

#### 【0261】工程2

1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-(2-フェニルエトキシ)ベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン

#### 【化186】



10

工程1で得られた1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-[6-ヒドロキシベンズ[d]チアゾール-2-イル]ピロリジン（100mg）のテトラヒドロフラン（1ml）溶液に、フェネチルアルコール（36 $\mu$ l）、トリフェニルホスフィン（80mg）、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート（60 $\mu$ l）を加え、室温で12時間攪拌した。その後、フェネチルアルコール（36 $\mu$ l）、トリフェニルホスフィン（80mg）、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート（60 $\mu$ l）を追加し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：2）で精製し、減圧乾燥して標題化合物（75mg）を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.75–1.90(m, 1H), 1.90–2.11(m, 2H), 2.20–2.35(m, 1H), 3.14(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.29–3.37(m, 1H), 3.65–3.72(m, 1H), 4.24(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 5.13(dd,  $J=7.7, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06(dd,  $J=8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22–7.37(m, 6H), 7.46–7.51(m, 2H), 7.78–7.83(m, 3H).

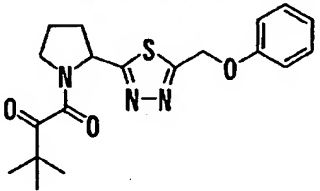
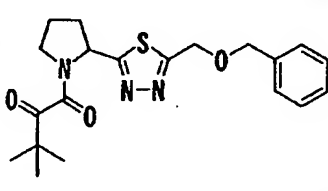
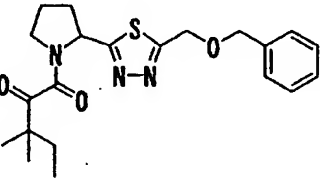
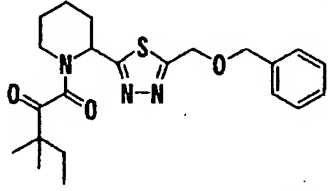
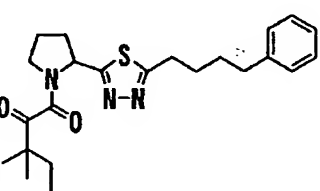
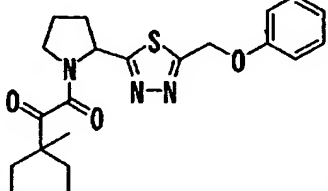
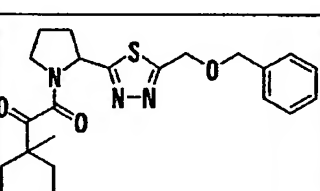
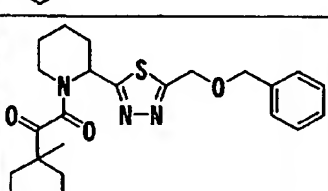
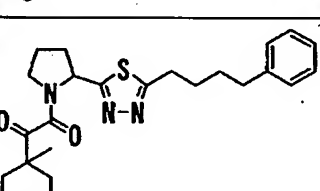
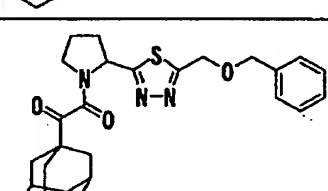
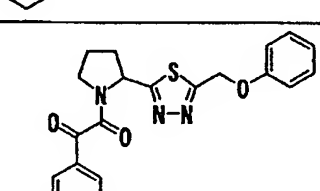
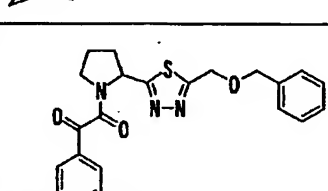
30

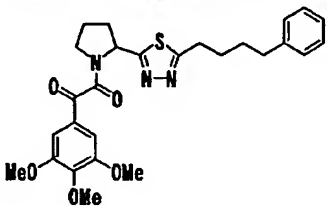
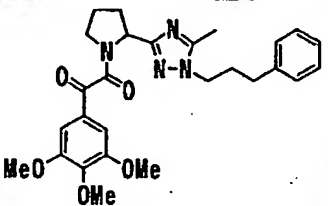
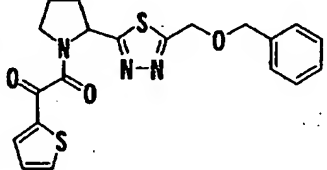
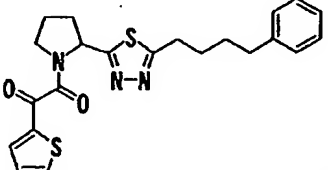
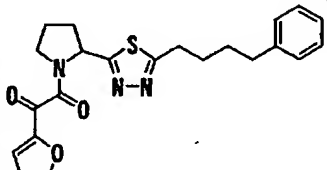
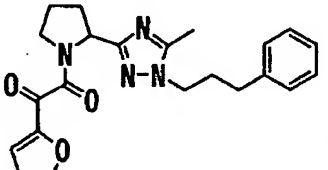
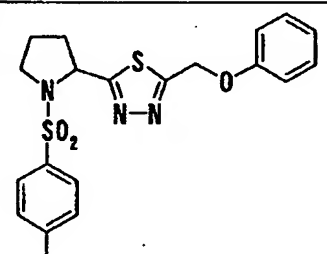
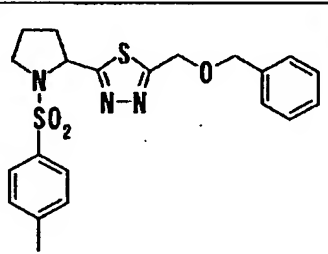
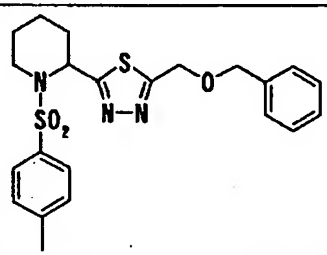
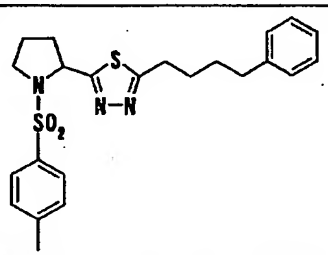
#### 【0262】実施例42～実施例297

実施例1～41と同様にして、実施例42～実施例297を得た。これらを表1～表26に示す。

#### 【0263】

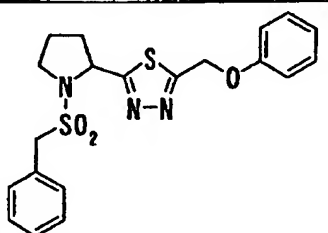
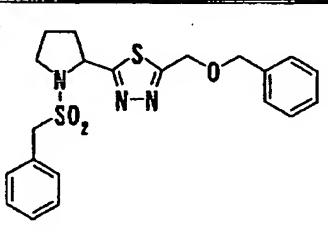
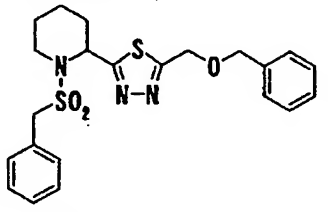
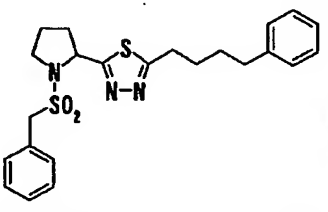
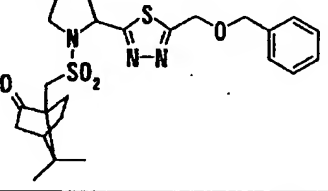
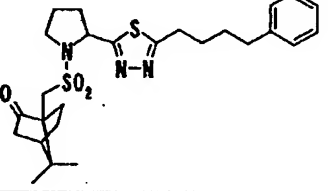
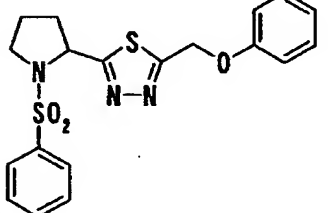
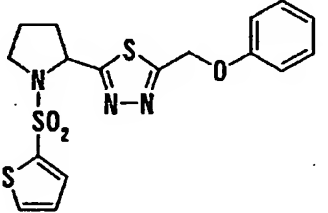
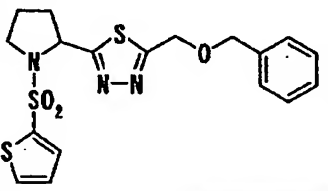
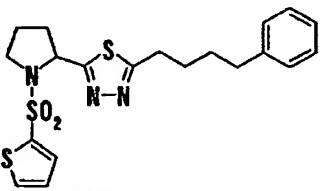
#### 【表1】

実施例 42		実施例 43	
実施例 44		実施例 45	
実施例 46		実施例 47	
実施例 48		実施例 49	
実施例 50		実施例 51	
実施例 52		実施例 53	

実施例 54		実施例 55	
実施例 56		実施例 57	
実施例 58		実施例 59	
実施例 60		実施例 61	
実施例 62		実施例 63	

109

110

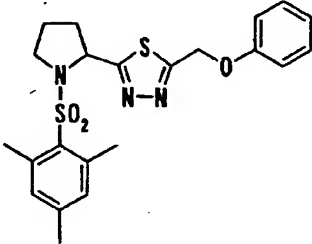
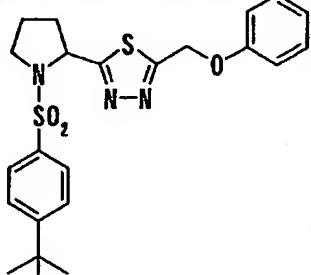
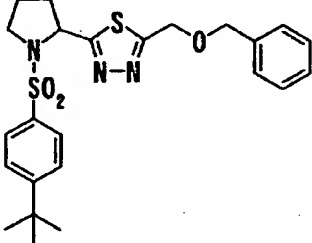
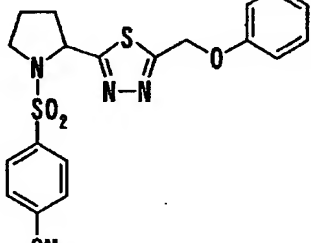
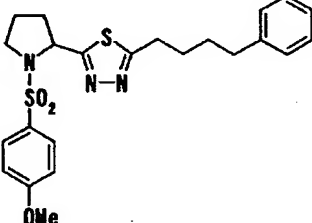
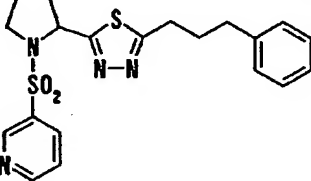
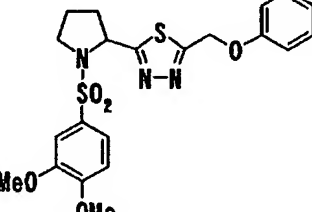
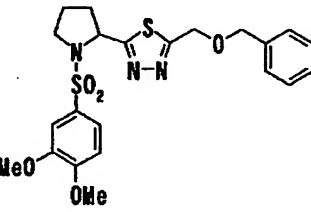
実施例 64		実施例 65	
実施例 66		実施例 67	
実施例 68		実施例 69	
実施例 70		実施例 71	
実施例 72		実施例 73	

【0266】

【表4】

111

112

実施例 74		実施例 75	
実施例 76		実施例 77	
実施例 78		実施例 79	
実施例 80		実施例 81	

【0267】

【表5】

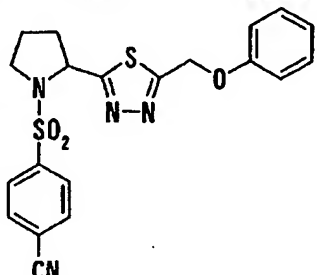
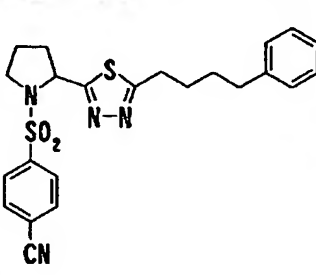
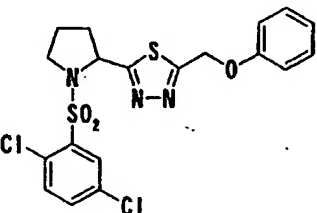
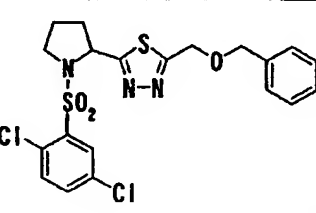
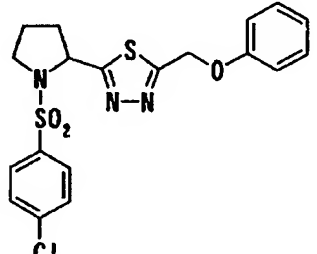
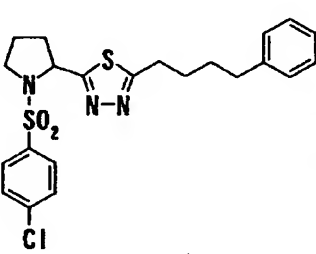
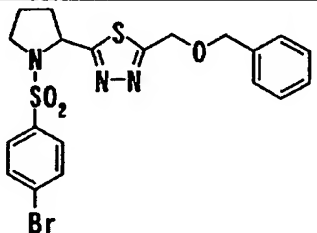
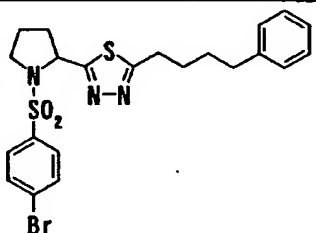
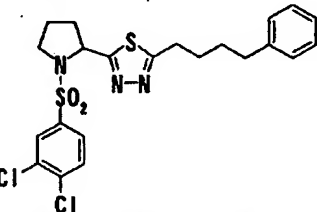
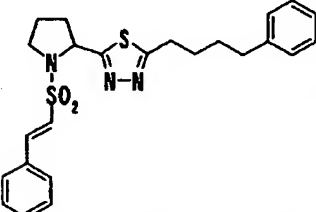
113

114

実施例 82		実施例 83	
実施例 84		実施例 85	
実施例 86		実施例 87	
実施例 88		実施例 89	
実施例 90		実施例 91	

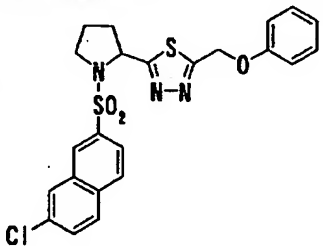
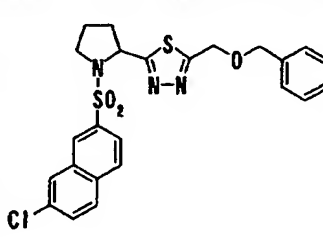
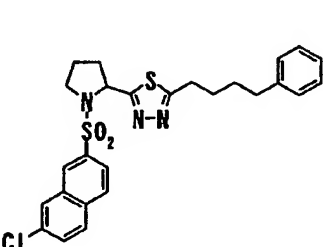
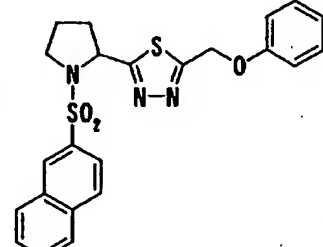
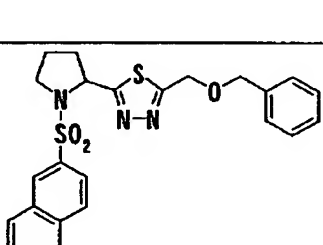
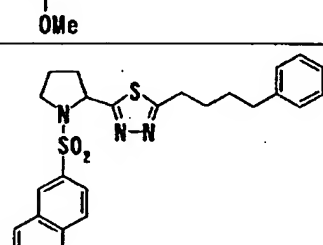
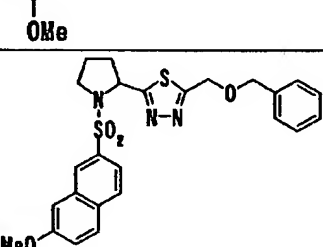
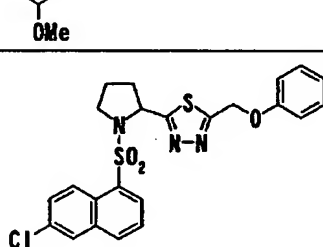
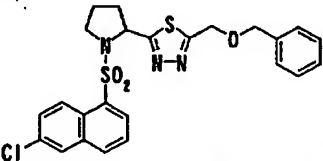
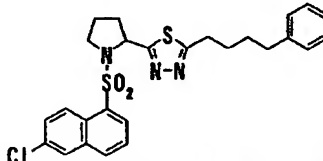
115

116

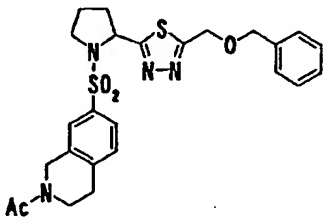
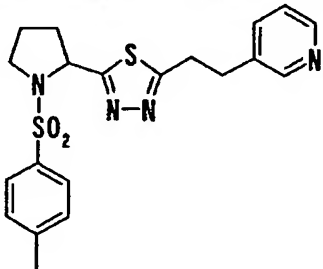
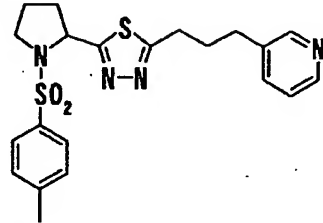
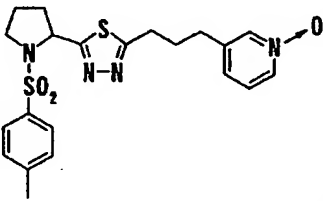
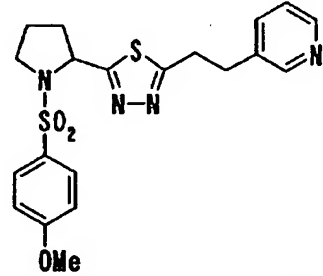
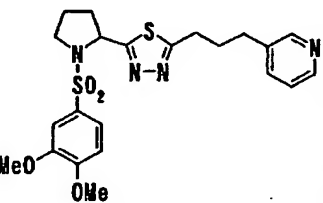
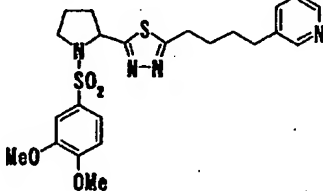
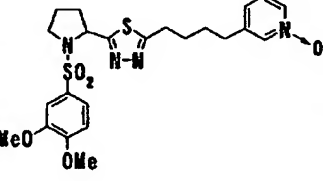
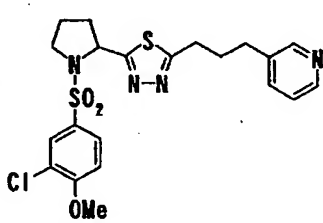
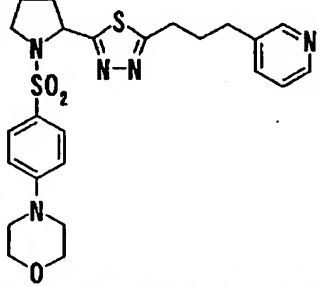
実施例 92		実施例 93	
実施例 94		実施例 95	
実施例 96		実施例 97	
実施例 98		実施例 99	
実施例 100		実施例 101	

117

118

実施例 102		実施例 103	
実施例 104		実施例 105	
実施例 106		実施例 107	
実施例 108		実施例 109	
実施例 110		実施例 111	



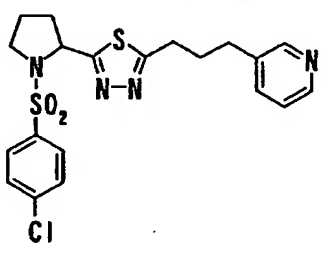
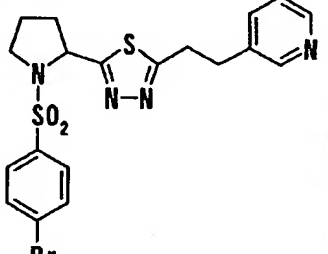
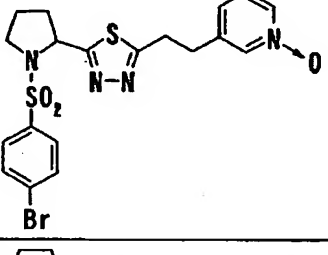
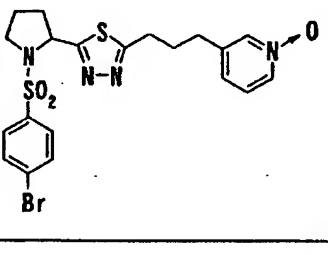
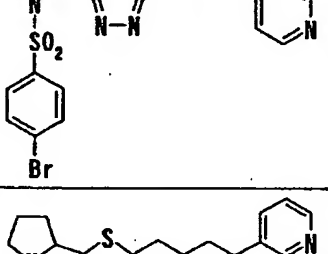
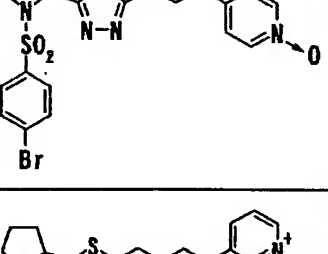
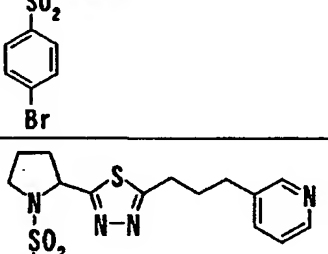
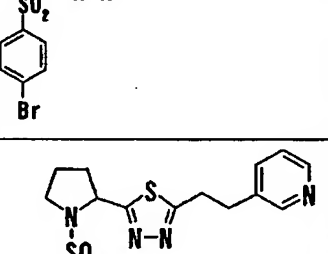
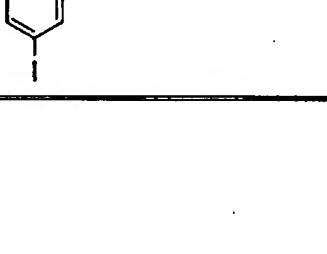
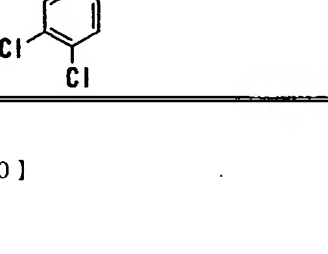
実施例 112		実施例 113	
実施例 114		実施例 115	
実施例 116		実施例 117	
実施例 118		実施例 119	
実施例 120		実施例 121	

[0271]

[表9]

121

122

実施例 122		実施例 123	
実施例 124		実施例 125	
実施例 126		実施例 127	
実施例 128		実施例 129	
実施例 130		実施例 131	

【0272】

【表10】

123

124

実施例 132		実施例 133	
実施例 134		実施例 135	
実施例 136		実施例 137	
実施例 138		実施例 139	
実施例 140		実施例 141	

【0273】

【表11】

125

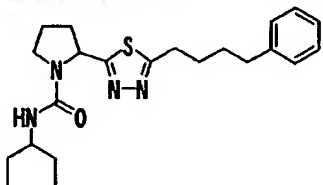
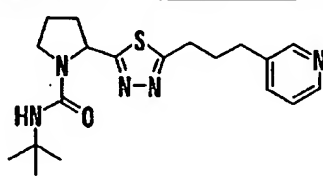
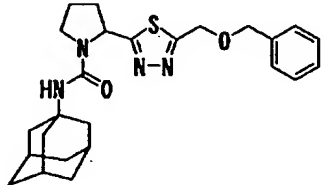
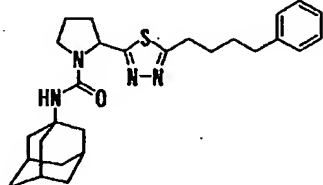
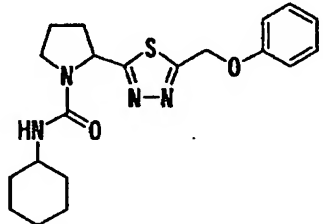
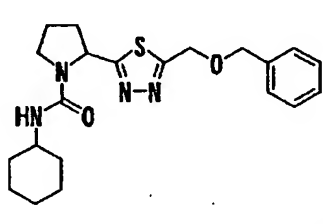
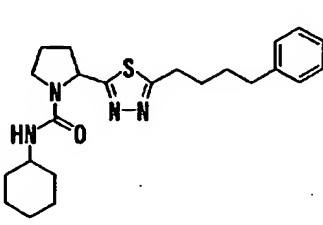
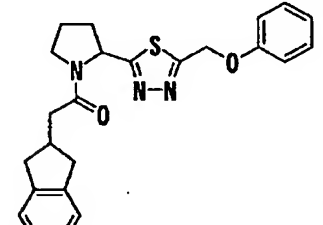
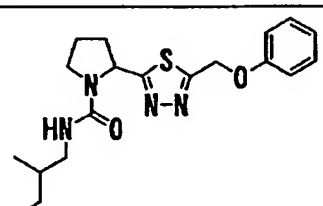
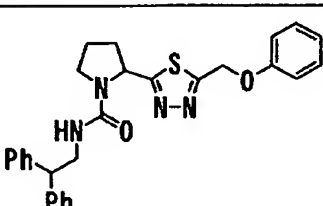
126

実施例 142		実施例 143	
実施例 144		実施例 145	
実施例 146		実施例 147	
実施例 148		実施例 149	
実施例 150		実施例 151	

【0274】

【表12】

実施例 152		実施例 153	
実施例 154		実施例 155	
実施例 156		実施例 157	
実施例 158		実施例 159	
実施例 160		実施例 161	

実施例 162		実施例 163	
実施例 164		実施例 165	
実施例 166		実施例 167	
実施例 168		実施例 169	
実施例 170		実施例 171	

131

132

実施例 172		実施例 173	
実施例 174		実施例 175	
実施例 176		実施例 177	
実施例 178		実施例 179	
実施例 180		実施例 181	
実施例 182		実施例 183	

[0277]

[表15]

133

134

実施例 184		実施例 185	
実施例 186		実施例 187	
実施例 188		実施例 189	
実施例 190		実施例 191	
実施例 192		実施例 193	
実施例 194		実施例 195	



135

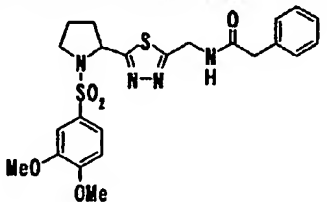
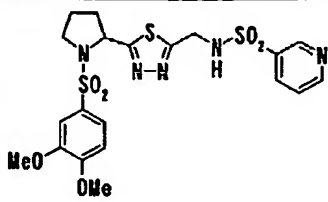
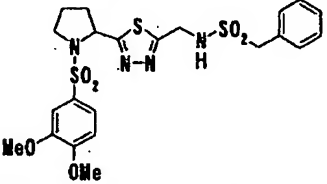
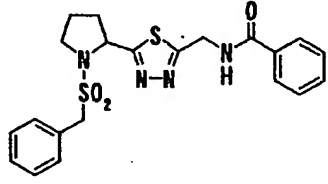
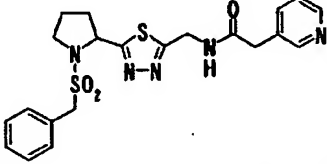
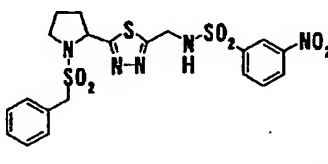
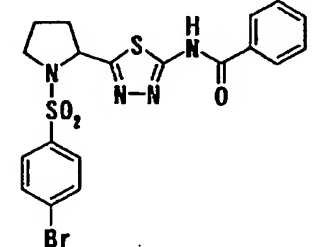
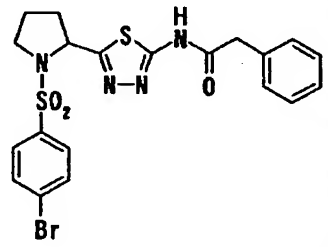
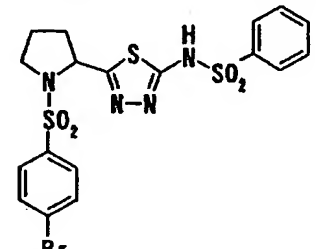
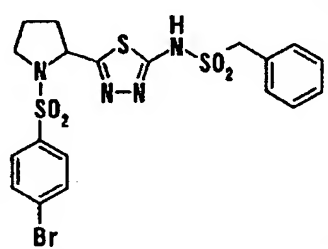
136

実施例 196		実施例 197	
実施例 198		実施例 199	
実施例 200		実施例 201	
実施例 202		実施例 203	
実施例 204		実施例 205	
実施例 206		実施例 207	

[0279]

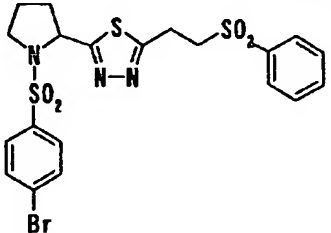
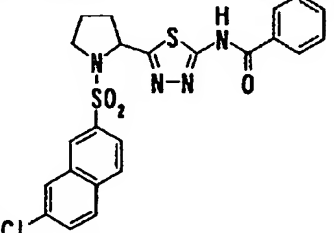
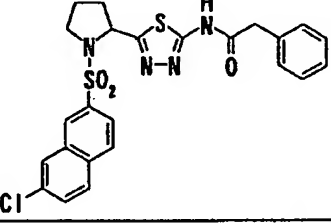
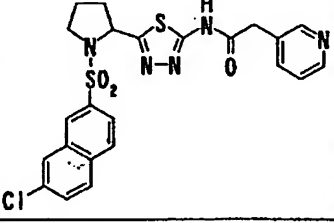
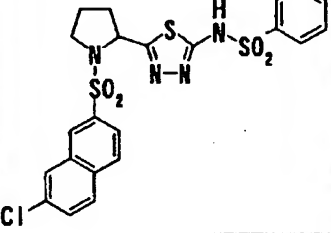
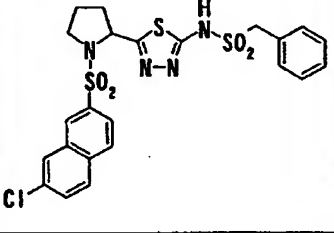
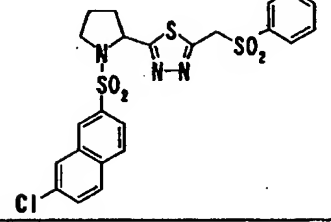
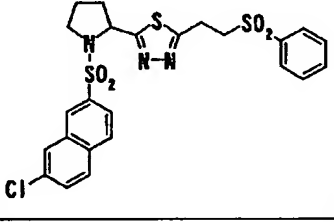
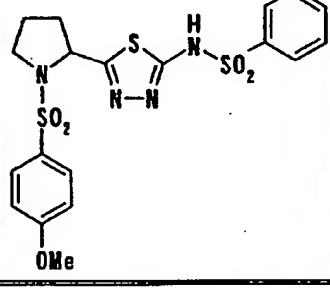
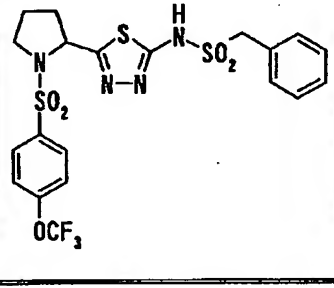
[表17]

実施例 208		実施例 209	
実施例 210		実施例 211	
実施例 212		実施例 213	
実施例 214		実施例 215	
実施例 216		実施例 217	

実施例 218		実施例 219	
実施例 220		実施例 221	
実施例 222		実施例 223	
実施例 224		実施例 225	
実施例 226		実施例 227	

141

142

実施例 228		実施例 229	
実施例 230		実施例 231	
実施例 232		実施例 233	
実施例 234		実施例 235	
実施例 236		実施例 237	

【0282】

【表20】

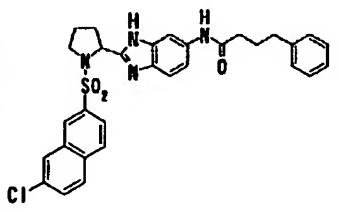
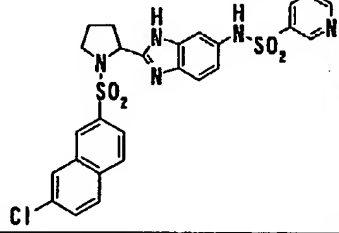
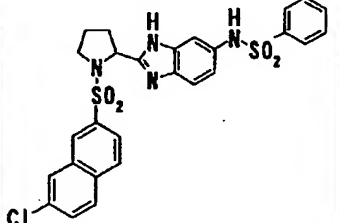
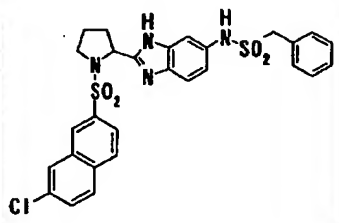
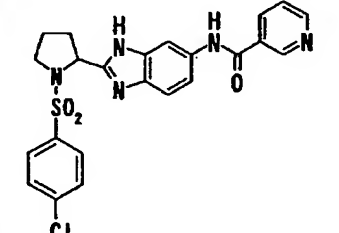
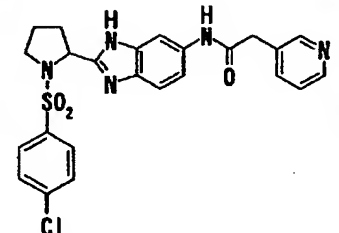
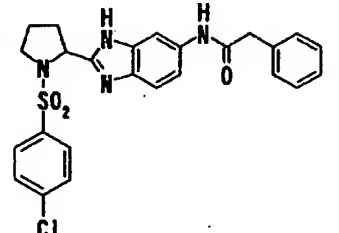
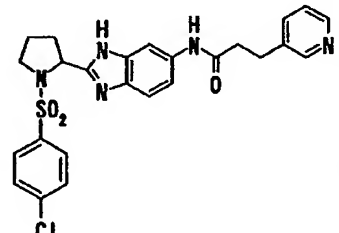
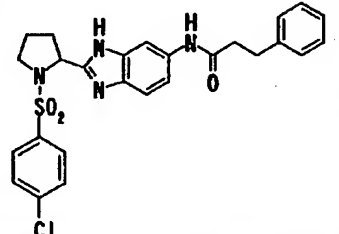
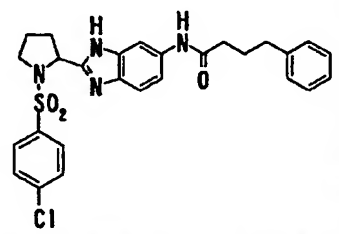
143

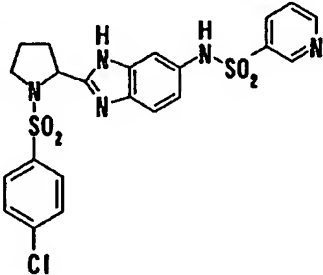
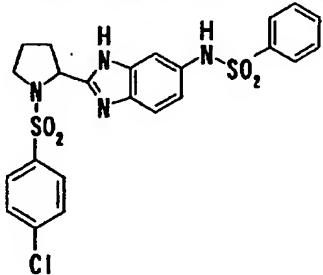
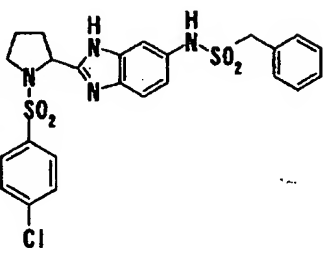
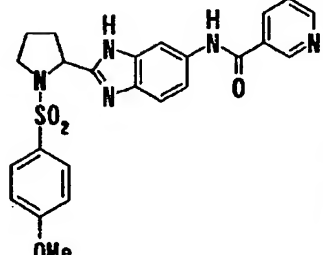
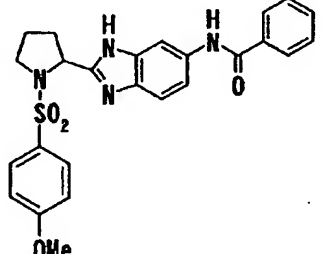
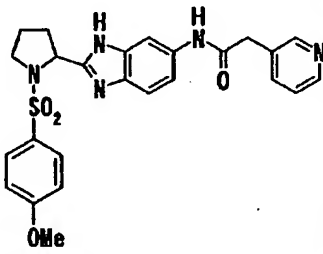
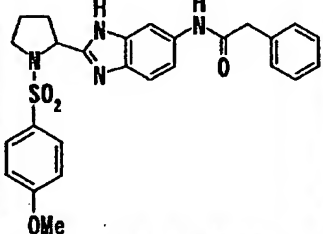
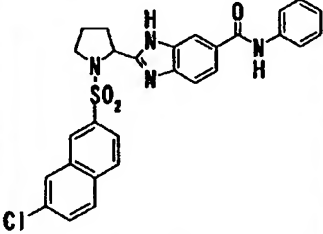
144

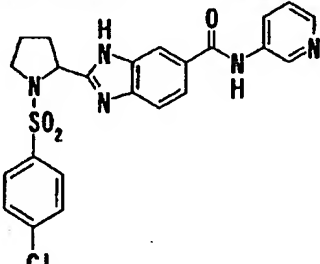
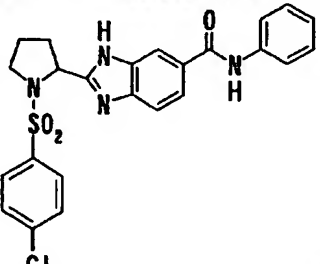
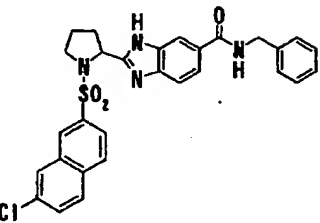
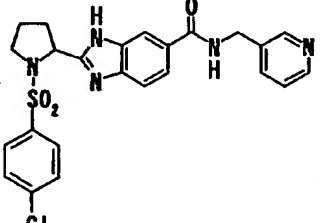
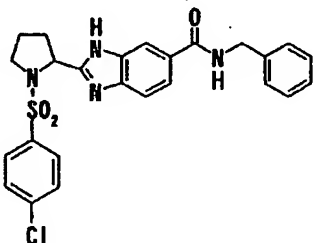
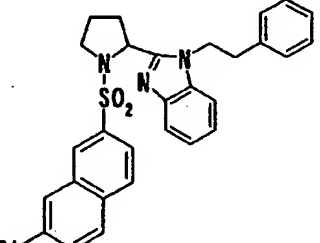
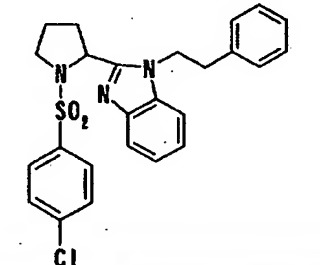
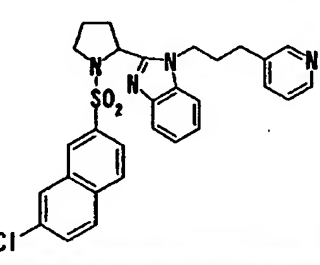
実施例 238		実施例 239	
実施例 240		実施例 241	
実施例 242		実施例 243	
実施例 244		実施例 245	
実施例 246		実施例 247	

145

146

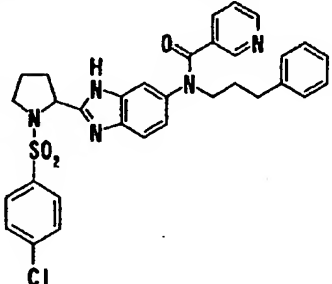
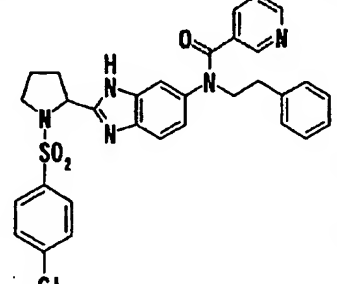
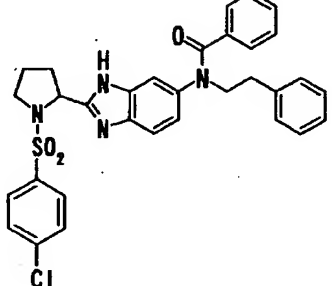
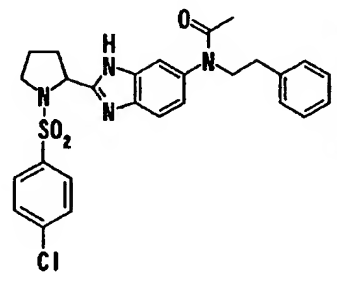
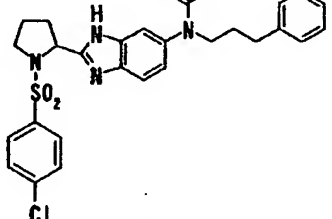
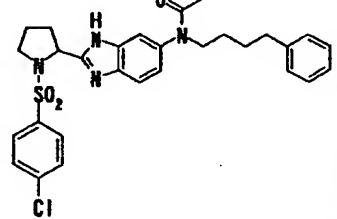
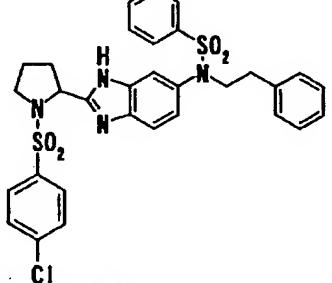
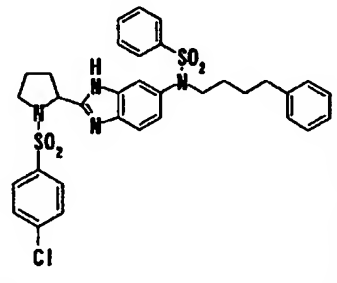
実施例 248		実施例 249	
実施例 250		実施例 251	
実施例 252		実施例 253	
実施例 254		実施例 255	
実施例 256		実施例 257	

実施例 258		実施例 259	
実施例 260		実施例 261	
実施例 262		実施例 263	
実施例 264		実施例 265	

実施例 266		実施例 267	
実施例 268		実施例 269	
実施例 270		実施例 271	
実施例 272		実施例 273	



実施例 274		実施例 275	
実施例 276		実施例 277	
実施例 278		実施例 279	
実施例 280		実施例 281	
実施例 282		実施例 283	

実施例 284		実施例 285	
実施例 286		実施例 287	
実施例 288		実施例 289	
実施例 290		実施例 291	

【0288】

【表26】

155

156

実施例 292		実施例 293	
実施例 293		実施例 294	
実施例 295		実施例 296	
実施例 297			

Meはメチル基を示す。

【0289】〔試験例〕次に、本発明化合物の生物活性について、試験した。

#### 試験例1

PC12h細胞でのNGF誘発神経突起伸長に対する増強効果(画像処理評価)

PC12h細胞を1ウェル当たり $1.0 \times 10^4$ 個の割合で6ウェルコラーゲンコートプレート(IWAKI社)にまき、10%非働化馬血清(GIBCO社)及び5%非働化ウシ血清(INTERGEN社)を含むDMEM培地(日研社)で一晩培養した。その後、2%馬血清を含むDMEM培地に交換し、0.5ng/ml濃度の $\beta$ NGF(TOYOBO社)と共に被験化合物を添加した。被験化合物はジメチルスルホキシドにて溶解し2%馬血清を含むDMEM培

地で希釈した後、終濃度0.1、1、10、100、1000nMとなるように各ウェルに添加した(ジメチルスルホキシドの終濃度は0.5%)。被験化合物評価時には陽性対照として1~1000nM濃度のFK-506の評価を同時に行った。また、比較化合物としてGP1-1046(以下比較例1と呼ぶ。)の評価も行った。 $\beta$ NGF及び被験化合物の共存下で2日間培養した後、細胞を10%ホルマリン液で固定した。各ウェル当たり3個所を選んでコンピューター画像を撮り、当該画面の中で突起を有する細胞数の割合を計測した。結果をその平均値として表27に示す。

【0290】

【表27】

	control	NGF		実施例 2			
用量		0.5 ng/ml	50 ng/ml	1 nM	10 nM	100 nM	1000 nM
割合(%)	28	30	58	28	35	38	44
	control	NGF		FK506			
用量		0.5 ng/ml	50 ng/ml	1 nM	10 nM	100 nM	1000 nM
割合(%)	28	29	59	28	34	44	44
	control	NGF		比較例 1			
用量		0.5 ng/ml	50 ng/ml	0.1 nM	1 nM	10 nM	100 nM
割合(%)	30	33	63	35	32	44	42

## 【0291】試験例2

PC12h細胞でのNGF誘発神経突起伸長に対する増強効果(目視評価)

PC12h細胞を用いて、細胞を10%ホルマリン液で固定するまでの操作を試験例1と同様にして行った。各ウェルでの神経突起伸長を、目視にて次の基準で点数付けして評価した。陽性対照であるFK-506の100\*

\* nM濃度と同程度の突起伸長が10 nMで認められるものについては4点、100 nMで認められるものについては3点、1000 nMで認められるものについては2点、1000 nMにおいても認められないものについては1点とした。結果を表28に示す。

【0292】

【表28】

実施例1	3点	実施例116	2点
実施例2	2点	実施例131	2点
実施例3	2点	実施例137	3点
実施例8	3点	実施例142	4点
実施例14	3点	実施例144	3点
実施例15	3点	実施例152	2点
実施例19	2点	実施例154	3点
実施例24	2点	実施例171	3点
実施例26	4点	実施例177	2点
実施例42	3点	実施例200	2点
実施例47	2点	実施例212	2点
実施例60	3点	実施例214	4点
実施例82	4点	実施例215	3点
実施例97	3点	実施例216	4点
実施例98	3点	実施例225	3点
実施例99	2点	実施例230	4点
実施例100	2点	実施例232	2点
実施例103	3点	FK-506	3点
実施例108	3点	比較例1	4点

## 【0293】試験例3

血中安定性

雄性SDラットより採血した血液2.0 mlに、被験化合物の0.5 mM酢酸エチル又はジメチルスルホキシド溶液を20  $\mu$ l添加した。37℃で一定時間反応後、酢酸エチルを3.0 ml添加しよく攪拌した。室温で3000 rpm、10分間遠心後、酢酸エチル層2.0 mlを分取し、溶媒を40℃で遠心しながら揮発させた。こ

の検体にアセトニトリル100  $\mu$ l及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液100  $\mu$ lを添加、超音波処理した。これを15000 rpm、10分間遠心し、上清を回収してHPLC測定を行った。0分を100%としてHPLCの面積から、経時的な残存率を求めた。結果を表29に示す。

【0294】

【表29】

被験化合物	経過時間			
	0分	15分	30分	60分
実施例26	100%			99.8%
比較例1	100%	50%	20%	4%

## 【0295】試験例4

## 経口吸収性

雄性SDラット（体重200g前後）に0.5%メチルセルロースで懸濁させた被験化合物6mg/mlを5ml/kgで経口投与した。一定時間後腹大動脈より採血し、得られた血液2.0mlに酢酸エチルを3.0ml添加し攪拌後、室温で3000rpm、10分間遠心した。遠心後酢酸エチル層2.0mlを分取し、溶媒を4\*

\*0℃で遠心しながら揮発させた。この検体にアセトニトリル100μl及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液100μlを添加、超音波処理した。これを15000rpm、10分間遠心し、上清を回収してHPLC測定を行った。HPLCの面積から、経時的な血中の濃度を求めた。結果を表30に示す。

## 【0296】

## 【表30】

被験化合物	経過時間		
	0.5時間	1時間	2時間
実施例26	4.2 μM	7.0 μM	2.9 μM

## 【0297】

【発明の効果】本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物は、上記試験例からも明らかな通り、優れた神経突起伸長作用を有する。従って、神経突起伸長作用によって治癒又は症状の改善が期待される疾患、例えば糖尿病性神経障害、ニューロバシー、神経切断、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）等の末梢神経※

※の疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脊髄損傷等の中枢神経の疾患の予防又は/及び治療に有用であると考えられる。しかも、経口投与可能であり、且つ公知のものに比べて血中安定性にも優れている。それ故、これらの疾患に対して極めて有効な予防又は/及び治療薬となることが期待される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A61K 31/433		A61K 31/433	
31/4439		31/4439	
31/4725		31/4725	
31/5377		31/5377	
A61P 25/00		A61P 25/00	
25/16		25/16	
25/28		25/28	
43/00	105	43/00	105
C07D 403/04		C07D 403/04	
403/14		403/14	
417/14		417/14	

## (72)発明者 近藤 渉

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

## Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03-AA05 BB01 BB04

BB08 CC26 CC41 CC62 CC67

CC75 CC92 DD03 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC60

BC82 BC84 BC85 GA02 GA04

GA07 GA08 GA09 GA10 GA12

MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02

ZA15 ZB21 ZB22